

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité

Physique

Ecole doctorale : « La physique, de la particule à la matière condensée »

Présentée par

Amaury PROST

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PARIS 6

Sujet de la thèse :

**Imagerie photoacoustique:
application au contrôle de la thérapie ultrasonore et
étude de la génération par des nanoparticules d'or**

Soutenue le 11 avril 2014

devant le jury composé de :

M.	Bossy	Emmanuel	Directeur de thèse
M.	Goussev	Vitali	Rapporteur
M.	Lacot	Eric	Examineur
Mme.	Maître	Agnès	Examinatrice
M.	Melodelima	David	Rapporteur

*A la femme de ma vie, sans qui le travail présenté ici n'aurait jamais abouti.
Pour tout ce que tu m'apportes, Marie, depuis maintenant cinq ans, merci.*

Remerciements

Tout travail de thèse est le fruit de nombreuses collaborations formelles et informelles. En premier chef, et ce quel que soit le doctorant, il ne saurait y avoir de résultats de qualité sans un encadrement également de qualité. C'est pourquoi il me faut tout d'abord remercier Emmanuel pour ces quatre années passées avec lui. Sous sa direction, le travail de recherche s'est avéré bien plus ludique qu'il m'avait été donné de croire (au moment d'apposer ma signature sur le contrat de thèse). Je te remercie chaleureusement, Emmanuel, de m'avoir guidé dans ce monde de la recherche, et surtout de m'avoir permis, en puisant dans les réserves du groupe de recherche, de finaliser proprement le travail. Au-delà de l'aspect purement scientifique, je me réjouis également d'avoir eu la chance de te côtoyer et de te connaître, humainement. Quatre années à discuter des points de vus, à échanger tout simplement, en plus de coopérer sur des équations (échanges généralement asymétriques dans le cas des équations, même si ta bienveillante mansuétude te faisait dire que "j'étais incroyablement utile"), ça marque, et c'est un souvenir qui restera. Je plains les docteurs qui n'ont pas connu cela. La thématique de la photoacoustique en tant que modalité d'imagerie biomédicale est un sujet neuf à l'Institut Langevin, en regard des nombreuses autres thématiques qui y sont abordées, mais également en France. Gageons que sous l'impulsion d'un chercheur aussi passionné et talentueux que toi, le défi sera relevé de faire de cette discipline une force de la recherche française.

Je tiens à remercier chaleureusement tous les membres du jury, en plus d'Emmanuel, qui m'ont fait l'honneur d'évaluer ce travail : Agnès Maître, Eric Lacot, David Melodelima et Vitali Goussev. Merci sincèrement au professeur Goussev d'avoir su très tôt dans son travail de rapporteur déceler une erreur de formulation des équations. Grâce à lui nous avons pu corriger les erreurs issues de la littérature dans le cas de la génération photoacoustique non-linéaire, et aboutir à une théorie solide sur les bases physiques.

Je remercie également toute la fine équipe "photoacoustique" qui a émaillé de sa bonne humeur ces dernières années. Tout d'abord Olivier, l'ancien maintenant, à qui je dois une partie non négligeable de mes résultats. Je lui dois aussi des soirées (nuits) moins longues, à parler de tout et de rien, mais surtout des 25 techniques différentes pour tuer quelqu'un avec une chaise en plastique, ou comment assommer un assaillant en lui éternuant dessus. Merci, Olivier, je marcherai plus confiant dans les couloirs du métro après minuit... Je remercie aussi papa Ours, alias Jérôme, qui a lui aussi grandement contribué à mes travaux de thèse en amenant au groupe son regard neuf, différent, et expérimenté sur la photoacoustique. Florian, également, qui devait prendre la suite mais dont la première année de thèse a plus que largement chevauché ma dernière. Je suis sûr que tu ne m'en voudras pas trop : en échange je te file un ordinateur bourguignon taillé pour la compét'. Et plus généralement tous les membres du

groupe ayant apporté leur pierre à l'édifice : Arik, Khalid, Romain, Luc, Mickael.

Des photoacousticiens se sont également cachés dans des équipes adverses. Thomas, je te remercie de t'être dévoué pour dormir dans le lit à côté du mien en conférence. Mes ronflements n'ont ainsi pas pu gêner Olivier qui a pu se concentrer pour finir ses présentations avant l'aurore. Présentations qui miraculeusement étaient trop bien reçues par l'auditoire. Olivier je te demanderai donc tes 25 techniques pour expédier un power point perlé entre 1h et 5 h du mat'. Sinon Thomas je suis content de t'avoir connu (un Cachanais, c'était le premier que je rencontrais au labo!), bons souvenirs de Munich pour ma part, et bonne continuation à toi également.

Que serait une thèse sans un bureau de thèse (ou 2ème étage de thèse par extension), doté d'une ambiance sereine propice au travail dans le calme et l'efficacité. Je remercie en cela mes co-bureaux, ascètes de la physiques parfois malheureusement un brin trop introvertis... Les anciens tout d'abord, avec Mickael B, Arthur et Aniss. On peut dire qu'avec eux on restait toujours dans les limites d'un humour fin et racé, mâtiné de délicatesse. Je leur sais gré donc de m'avoir accueilli dans leur bureau (l'ancien, celui de l'ESPCI), et de m'avoir tenu compagnie dans les premières années. Puis vint ensuite une douceur printanière, une brise rafraichissante : Daria ! Soulignons que le bureau dans lequel elle arrivait suait la blague testostéronée par toutes les plinthes, il faut alors la féliciter pour avoir su mettre en rang tout de suite cette joyeuse bande. Daria, c'est la joie de vivre et surtout la spontanéité faites femme, saus oublier une certaine forme de décomplexion. Grâce à toi ça sentait bon l'olivier et la mozzarella fraîche dans le bureau. Pour passer les rudes hivers franciliens ça aide. Merci pour ta bonne humeur et aussi pour ta moins bonne ! Du reste le nouveau bureau m'a également permis de reconstruire Ariadna, autre parfum du sud. Madame Ariadna, d'ailleurs ! Je te remercie pour ces discussions passionnées et intéressantes sur la Catalogne, pour un français parisianocentré, ce pays est fascinant. Une pensée également pour Jérôme, qui prenait la suite de Nicolas E, toujours dans le même bureau. C'est avec plaisir que je partageais avec toi mes pauses enfumage de poumons et pré-abonnement oncologique. J'espère sincèrement que tu vas finir par t'en sortir et décrocher ton poste. En tout cas je croise les doigts pour toi. Sur la fin deux petits nouveaux ont également fait leur apparition : Benoît et Ibrahim. Que ce soit pour la littérature française ou pour la champion's league, chacun d'eux s'est révélé un interlocuteur hors-pair et un sympathique voisin. Bonne continuation à vous aussi dans vos trajectoires respectives.

Pour finir sur les camarades d'étage, je tiens à remercier Marc pour nos discussions enflammées sur l'avenir de l'équipe de France de rugby (à défaut d'avoir un présent...) et sur le losing spirit de l'ASM. Compagnon d'enfumage toi aussi, tu m'as permis ces derniers mois de m'aérer les poumons et la tête durant la rédaction, merci à toi. Merci aussi à Pierre, mon compagnon de rédaction, que j'ai étonnamment laissé sur place à quelques encablures de l'arrivée. J'espère que tu arriveras à bon port aussi, mais je ne me fais pas de souci pour toi. Merci à Gabriel, qui est pas vraiment à l'étage, mais merci tout de même de porter ce prénom.

Merci également à David, Nicolas B, Mariana, Émilie, Giorgio, Fabien, Ori, Nicolas V, Sylvain, Juliette, Camille, Amir, François, Wojciech, Mathieu, Jean-François, Olivier C, Jean-Luc, Claude, Romain, Claire, Yannick, Sébastien, Sylvain G, et à tous les thésards et post-docs, stagiaires et permanents du labo. Pour cette super ambiance de travail durant ces années.

Je souhaite apporter une mention remerciements spéciaux à Lorraine, Christelle, Patricia, Emmanuel, Laurine, Abdelhak et Marie. Pour leur soutien indéfectible et leur aide précieuse pour tous les membres de l'Institut, et surtout les moments que l'on a passés ensemble.

Enfin pour finir j'aimerais remercier ma famille. En premier Robin et Louise qui, même s'ils en sont inconscients, ont incroyablement participé à ce travail de thèse. Je les remercie pour leur contribution, les deux ptits bouts. Parallèlement je remercie profondément ma maman, qui a permis de réfréner les enfants quand ils devenaient trop pressés de contribuer à mon travail de thèse. Sans elle, ce ne serait pas ça, ce mémoire qui suit. Du coup merci à papa et Antoine de s'être privés d'elle. Je remercie également Anne-Gaëlle et Pierre-Emmanuel et Lorraine, d'être là tout simplement, et prêts à nous soutenir. De même ma belle-famille : Françoise, Alain, Camille, Arthur et Victor, qui ont également beaucoup contribué, au moins du point de vue logistique, pour nous aider Marie et moi. Merci à vous.

Et finalement Marie. Merci pour tout. Ma persévérance c'est toi, ma motivation aussi, mon énergie. Merci pour tout ça, et surtout pour tout le reste. Je n'ai pas de mots pour décrire ce que je te dois.

Résumé

Ce travail de thèse s'inscrit dans le domaine de l'imagerie photoacoustique en tant que modalité d'imagerie prometteuse pour la médecine. Il a consisté en l'expérimentation du guidage photoacoustique de la thérapie par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), et en l'étude de la génération par des agents de contraste spécifiques que sont les nanoparticules d'or. Dans un premier temps lors d'expériences *in vitro*, une sonde conçue à la fois pour l'imagerie photoacoustique et la thérapie ultrasonore a été utilisée pour démontrer la faisabilité du guidage photoacoustique pour traiter par HIFU une zone tissulaire cible. L'usage de la photoacoustique pour le contrôle des HIFU révèle ainsi son caractère prometteur. Dans un second temps la modélisation physique de la génération photoacoustique par des nanoparticules d'or permet de quantifier les mécanismes non-linéaires thermoélastiques impactant le signal émis. Dans le cas d'une nanosphère d'or unique, nous décrivons en fonction des paramètres du problème l'importance de la contribution de ces phénomènes non-linéaires, qui sont causés par la dépendance en température de la dilatation thermique de l'eau. Nous en tirons un ensemble de prédictions quantitatives quant à l'influence et le poids de ces non-linéarités sur le signal photoacoustique. Puis nous généralisons ces résultats théoriques à une collection de nanosphères d'or, et les confrontons à nos résultats expérimentaux. Nous mettons ainsi en évidence une nouvelle forme prometteuse de contraste en imagerie photoacoustique : le contraste de non-linéarité thermoélastique.

Mots-clés : imagerie photoacoustique, HIFU, guidage de thérapie, nanoparticules d'or, non-linéarité thermoélastique, modélisation numérique.

Abstract

THIS work falls within the field of photoacoustic imaging as a promising modality for biomedical applications. It consists in experimenting photoacoustic guidance of high intensity focused ultrasound (HIFU) for therapy, and in studying photoacoustic generation by gold nanoparticles as contrast agents. First of all, a probe designed for both photoacoustic imaging and ultrasound therapy was employed for *in vitro* experiments. We demonstrate the feasibility of photoacoustic guidance to treat a target embedded in biological tissue, as a promising tool for HIFU control. In a second part we model the physical mechanisms of photoacoustic generation by gold nanoparticles. This allows to quantify thermoelastic nonlinearities impacting the emitted signal, which origins derive from the temperature dependence of the thermal expansion coefficient of water. In the case of a single gold nanosphere, we describe the nonlinear contribution to the signal according to the different parameters of the problem. We infer a set of quantitative predictions concerning the weight of nonlinearities on photoacoustic signals. Then we generalize these theoretical results to a collection of gold nanospheres, and confront them to our experimental results. Thermoelastic nonlinearity thereby offers a promising new type of contrast for photoacoustic imaging.

Keywords : photoacoustic imaging, HIFU, therapy guidance, gold nanoparticles, thermoelastic nonlinearities, numerical modeling.

Table des matières

Introduction	xxv
I Contexte de la thèse	1
I Photoacoustique	3
I.1 Introduction	4
I.2 Effet photoacoustique et imagerie	5
I.2.1 Origine historique de l'effet photoacoustique	5
I.2.2 Propagation de la lumière dans les tissus biologiques	6
I.2.3 Principe de l'imagerie photoacoustique	8
I.3 Équations de la photoacoustique	10
I.3.1 Équations de la thermoacoustique	10
I.3.2 De la thermoacoustique à la photoacoustique	11
I.3.3 Régimes de confinement	12
I.3.4 Formulation en condition initiale	13
I.4 Résolution du problème photoacoustique	14
I.4.1 Solutions générales des équations linéaires	14
I.4.2 Sources à symétrie sphérique en confinement de contraintes	15
I.4.3 Modèle de l'absorbeur ponctuel	18
I.4.4 Non-linéarité d'origine thermoélastique	21
I.5 Agents de contraste pour l'imagerie photoacoustique	25
I.5.1 Les encres organiques	26
I.5.2 Les nanoparticules d'or	27
II Thérapie ultrasonore (HIFU)	31
II.1 Introduction	32
II.2 Aperçu historique	32
II.3 Principes physiques	34
II.3.1 Première approche	34
II.3.2 Mécanismes non-linéaires	36
II.3.3 Dose délivrée	37
II.4 Le contrôle de thérapie	38
II.4.1 Guidage	38
II.4.2 Monitoring	39
II.4.3 Futures imageries de contrôle	40

III Etat de l'art et objectifs de la thèse	43
III.1 Introduction	44
III.2 Photoacoustique et thérapie ultrasonore	44
III.2.1 Intérêt de la photoacoustique pour la thérapie ultrasonore	44
III.2.2 Monitoring photoacoustique de lésions HIFU	45
III.2.3 Guidage photoacoustique de thérapie	48
III.3 Photoacoustique et nanoparticules d'or	48
III.3.1 Contexte : imagerie photoacoustique de nanoparticules	48
III.3.2 Génération photoacoustique par les nanoparticules d'or	51
III.4 Objectifs de cette thèse	54
 II Travail de thèse	 57
 IV Guidage photoacoustique de la thérapie par HIFU	 59
IV.1 Introduction	60
IV.2 Dispositif expérimental	60
IV.2.1 Sonde ultrasonore	61
IV.2.2 Électroniques	62
IV.2.3 Montage optique	64
IV.2.4 Échantillons	66
IV.3 Caractérisation du dispositif de détection/thérapie	68
IV.3.1 Adaptation d'impédance	68
IV.3.2 Caractérisation de la sonde en détection	69
IV.3.3 Emission d'ultrasons focalisés de haute intensité	73
IV.3.4 Pression au foyer	73
IV.3.5 Elevation interne de température	74
IV.4 Mise en oeuvre	77
IV.5 Conclusion	77
 V Etude théorique de la génération photoacoustique par une nanosphère d'or en régime thermoélastique	 79
V.1 Introduction	80
V.2 Modèle physique	81
V.2.1 Modèle thermique	81
V.2.2 Modèle élastique	83
V.2.3 Comparaison de la dilatation thermique dans l'or et dans l'eau	84
V.3 Méthode de résolution	85
V.3.1 Problème thermique	85
V.3.2 Problème élastique	87
V.4 Résultats	91
V.4.1 Régime linéaire	91
V.4.2 Régime non-linéaire	97
V.5 Discussion	107
 VI De la nanosphère d'or unique à la collection de particules	 111
VI.1 Absorption continue, absorption discrète	113

VI.1.1	Modèles d'absorption	113
VI.1.2	Description physique des modèles	114
VI.1.3	Influence du champ de température	118
VI.2	Collection de nanosphères d'or et résultats expérimentaux	121
VI.2.1	De la nanosphère unique à la collection	121
VI.2.2	Confirmations expérimentales	125
VI.3	Conclusion	136
Conclusion		139
Annexes		145
A	Eléments de théorie photoacoustique	145
A.1	Equations fondamentales dans un fluide	145
A.1.1	Établissement de l'équation d'onde photoacoustique	145
A.1.2	Comparaison avec l'équation du chap. 5 de Laser Optoacoustics	148
A.2	Quelques solutions particulières en régime linéaire	149
A.2.1	Source à symétrie sphérique	149
A.2.2	Absorbeur ponctuel en régime linéaire	150
B	Solution analytique du problème thermique de la sphère homogène	151
B.1	Formulation en variables adimensionnées	151
B.2	Résolution du problème	152
C	Equations de l'élastodynamique en symétrie sphérique	155
C.1	Formulation tensorielle des équations générales de l'élastodynamique/thermoélastique	155
C.2	Cas isotrope	155
C.3	Cas de la symétrie sphérique	156
C.3.1	Expression des tenseurs en coordonnées sphériques	156
C.3.2	Symétrie sphérique	156
D	Méthode FDTD	159
D.1	Principe des FDTD	159
D.2	Discrétisation des équations	160
D.2.1	Cas général	160
D.2.2	Point central	163
D.2.3	Remarques	163
E	Publications et communications	165
E.1	Publications dans des journaux internationaux à comité de lecture	165
E.2	Conférences internationales en tant qu'orateur	165
E.3	Conférences internationales en tant que co-auteur	165
E.4	Conférences nationales en tant qu'orateur	166
Références		167

Table des figures

I.1	Spectres d'absorption optique des principaux chromophores des tissus biologiques. Rouge : oxyhémoglobine (HbO_2) à 150 g.L^{-1} (concentration en hémoglobine moyenne chez l'homme adulte) ; Bleu : désoxyhémoglobine (Hb) ; Noir : eau ; Marron/Rose : lipides ; Jaune : elastine (protéine) ; vert : collagène (protéine) ; Pointillés : mélanine. Graphique de [Beard, 2011] tiré d'une compilation de la littérature.	7
I.2	Deux exemples d'images photoacoustiques.(a) image tri-dimensionnelle <i>in vivo</i> haute résolution de la vascularisation de la paume de la main [Zhang et al., 2009]. Les signaux photoacoustiques sont détectés par une méthode optique ; (b) Image tri-dimensionnelle <i>in vivo</i> , reconstruite par tomographie photoacoustique d'une souris nue illuminée par un faisceau laser de 755 nm . Les signaux photoacoustiques sont collectés par une barrette de 64 transducteurs de fréquence centrale 3.1 MHz disposés sur un arc sphérique autour de la souris [Brecht et al., 2009].	9
I.3	Signal photoacoustique généré par une boule absorbante de diamètre 1 mm et détecté à $r = 10 \text{ cm}$. Le milieu considéré est aqueux ($c_s = 1500 \text{ m.s}^{-1}$).	17
I.4	Spectre du signal photoacoustique généré par la boule absorbante de diamètre 1 mm et détecté à $r = 10 \text{ cm}$. Le milieu considéré est aqueux ($c_s = 1500 \text{ m.s}^{-1}$).	17
I.5	Signal de pression photoacoustique généré par un absorbeur ponctuel dans l'eau éclairé par une impulsion laser gaussienne de durée $\tau_p = 5 \text{ ns}$ (largeur à mi-hauteur). Energie absorbée 150 fJ et détection à $r = 10 \text{ cm}$	20
I.6	Spectre du signal de pression photoacoustique généré par un absorbeur ponctuel dans l'eau, éclairé par une impulsion laser gaussienne de durée $\tau_p = 5 \text{ ns}$ (largeur à mi-hauteur), et détecté à $r = 10 \text{ cm}$. L'énergie absorbée est $E_{abs} = 150 \text{ fJ}$	20
I.7	Evolution du coefficient β de l'eau en fonction de la température sur la gamme $[0.1-100^\circ\text{C}]$	22
I.8	Contribution non-linéaire au signal photoacoustique généré par l'absorbeur ponctuel. Pour une impulsion de durée $\tau_p = 5 \text{ ns}$, une température $T = 20^\circ\text{C}$ et une énergie absorbée $E_{abs} = 150 \text{ fJ}$. Le signal est établi à une distance $r = 10 \text{ cm}$	24
I.9	Dépendance en température du coefficient de Gruneisen $\Gamma = \frac{\beta c_s^2}{c_p}$. Courbe en rouge : en tenant compte des variations en température des trois constantes thermodynamiques c_p , β et c_s . Courbe en bleue : en tenant compte des variations de β uniquement et $c_p = 4200 \text{ J.K}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ et $c_s = 1500 \text{ m.s}^{-1}$	25

I.10	Spectre d'absorption optique de l'Indocyanin Green (ICG) dans l'eau distillée ; figure tirée de [Philip et al., 1996]. En première approximation σ_a ne doit pas dépendre de la concentration en ICG. Néanmoins du fait des interactions complexes de l'ICG avec elle-même et son solvant cette valeur évolue selon la concentration, notamment le pic d'absorption. Les courbes 1 à 6 sont données pour différentes valeurs de concentrations (mol.cm^{-3}) : 1) 1×10^{-10} ; 2) 1.13×10^{-9} ; 3) 1.42×10^{-8} ; 4) 8.5×10^{-8} ; 5) 2.5×10^{-6} ; 6) 1.1×10^{-5}	27
I.11	Représentation schématique de nanoparticules d'or typiques. [Oberleitner, 2013]	28
I.12	Spectre d'absorption typique de nanobatonnets d'or	29
II.1	Représentation schématique d'un traitement HIFU d'une tumeur cancéreuse en profondeur dans les tissus.	35
II.2	Ablation de métastases hépatiques par thérapie HIFU. Images IRM de T_1 avec agent de contraste (gadolinium). a) Patient avant traitement, b) 12 jours après le traitement. Image tirée de [Kennedy, 2005]	39
II.3	Images B-mode du suivi de thérapie HIFU par ultrasons. Les images ont été obtenues avec une sonde linéaire de 8 MHz. Les deux images en haut sont des images B-scan. Au milieu se trouve une photographie de la lésion après traitement. Les deux images du dessous résultent de la soustraction du B-scan "avant-HIFU" au B-scan à un temps t . L'hyperéchogénéicité est due aux bulles de cavitation. [Rivens et al., 2007]	40
III.1	Signal photoacoustique détecté dans un échantillon de foie de porc brûlé par ultrasons focalisés (HIFU) : longueur d'onde du laser d'illumination de 1064 nm, et détection acoustique large-bande [50 kHz - 2 MHz]. La hausse de signal localisée dans le temps est interprétée comme la présence d'une lésion HIFU dans l'échantillon [Khokhlova et al., 2006].	46
III.2	Images photoacoustiques <i>in vivo</i> du volume abdominal d'une souris : (a) avant le traitement HIFU (b) après le traitement HIFU de 30 secondes avec une intensité focale de 5.5 kW.cm^{-2} . Le traitement a lieu dans une région du rein gauche. L'image post-HIFU montre clairement une baisse du contraste photoacoustique à l'endroit de la lésion [Chitnis et al., 2010].	47
III.3	Thérapie photothermique sur des tissus porcins ex-vivo [Shah et al., 2008]. La zone de traitement a été marquée par des nanoparticules d'or et imagée photoacoustiquement avant traitement.	50
III.4	Thérapie photothermique sur des tissus porcins ex-vivo [Shah et al., 2008]. Evolution de la température mesurée par thermométrie photoacoustique après 60, 120, 180 et 240 s.	50

III.5 Amplitude du signal photoacoustique en fonction de la température, généré par une solution de nanosphères enrobées de PEG (ronds noirs), de nanosphères enrobées de silice d'épaisseur 6 nm (triangle verts), 18 nm (carré bleus), 38 nm (losange rouges), dans l'eau (a), l'huile de silicone (b) et le toluène (c). Comme on peut le voir sur ces trois graphiques le solvant influencent grandement le signal photoacoustique émis par les nanoparticules. Dans l'eau l'amplitude tend à s'annuler lorsque le coefficient de dilatation thermique de l'eau vaut 0. Ces résultats accréditent l'hypothèse de génération dans la couche de solvant entourant la particule, et non dans la particule elle-même, dans le cas d'une illumination nanoseconde. [Chen et al., 2012]	52
III.6 Dépendance en fonction de la fluence laser incidente de l'amplitude du signal de pression généré par une solution de nanoabsorbeurs (losange) et par de l'eau (ronds) [Egerv and Oraevsky, 2008]	54
IV.1 Schéma du montage expérimental	61
IV.2 Photographie de la sonde PAG-HIFU	62
IV.3 Photographie de l'électronique de réception : système Open	63
IV.4 Sensibilité du système Open en niveau digital par Volt, en fonction de la fréquence.	63
IV.5 Photographie de l'électronique d'émission. Une partie seulement des voies BNC est montrée.	64
IV.6 Photographie de la cavité OPO en sortie du laser Surelite.	65
IV.7 Schéma de montage du banc optique	66
IV.8 Schéma d'illumination de l'échantillon contenant l'absorbeur cible. La détection photoacoustique est directe, c'est à dire opposée à la face éclairée.	66
IV.9 Photographie d'un échantillon de foie de veau intégré dans la matrice de gel d'agar.	67
IV.10 Impédance électrique de sortie de la sonde PAG-HIFU immergée dans l'eau en fonction de la fréquence : partie réelle de l'impédance à gauche, et partie imaginaire à droite.	69
IV.11 Schéma de l'expérience de calibration en sensibilité de la sonde PAG-HIFU. Une aiguille en acier est placée au foyer de la barrette PAG-HIFU, insonifiée par un transducteur mono-élément. Les échos sont détectés par la barrette et un hydrophone placé au-dessus des éléments centraux. Les signaux issus de l'hydrophone permettent la calibration des éléments de la sonde.	70
IV.12 (a) Réponse impulsionnelle en réception de la sonde. (b) Réponse fréquentielle correspondante. La sensibilité maximum en réception de la sonde vaut $40V/MPa$ (avant amplification)	71
IV.13 Réponse impulsionnelle de la sonde en l'absence de dispositif d'adaptation d'impédance	72
IV.14 Fonction d'appareil de la sonde mesurée à l'aide d'un cheveu noir fin comme absorbeur ponctuel. Le contour blanc indique la zone focale à -6 dB.	72
IV.15 (a) Intensité acoustique au point focal mesurée à l'hydrophone, en fonction de la fréquence d'émission de la barrette PAG-HIFU. (b) Onde acoustique détectée au foyer pour une fréquence d'émission de $f = 1.35$ MHz.	74
IV.16 Temperature dans la sonde pour une émission HIFU de 10 s à $I = 1900$ kW.cm ⁻² .	75

IV.17	Temperature mesurée dans la sonde et courbes ajustées déduites du modèle, pour une émission HIFU de 10 s à $I = 1900 \text{ kW.cm}^{-2}$.	76
IV.18	Lésion obtenue <i>in vitro</i> dans du blanc de dinde par émission HIFU guidée par l'image photoacoustique de l'absorbeur optique	77
V.1	Schéma : nanosphère d'or dans l'eau avec les constantes thermodynamiques respectives	82
V.2	Dépendance en température du coefficient de dilatation thermique de l'eau $\beta(T)$	84
V.3	Dépendance en température du coefficient linéaire de dilatation thermique de l'or β_g^l [Nix and MacNair, 1941]	85
V.4	Hausse de température de la nanosphère d'or due à l'absorption de l'impulsion laser $\delta(t)$. Paramètres : $R_s = 20 \text{ nm}$, fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$.	86
V.5	Hausse de température de la nanosphère d'or due à l'absorption de l'impulsion laser. Paramètres : $R_s = 20 \text{ nm}$, durée de l'impulsion $\tau_p = 5 \text{ ns}$, fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$	87
V.6	Représentation schématique de la discrétisation spatiale unidimensionnelle en r du problème. Les fonctions discrètes de pression, p , et de vitesse de déplacement, v , sont définies sur des grilles décalées d'un demi-pas spatial $\frac{\Delta r}{2}$. Le point central de la simulation en symétrie sphérique est choisi comme un point de pression (p_1).	88
V.7	Signal de pression photoacoustique obtenu par simulation en régime linéaire. Paramètres utilisés : rayon de la sphère $R_s = 20 \text{ nm}$, température initiale $T_0 = 20^\circ\text{C}$, durée de l'impulsion $\tau_p = 5 \text{ ns}$, fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$	89
V.8	Signal de pression photoacoustique obtenu par simulation numérique en régime non-linéaire. Paramètres utilisés : rayon de la sphère $R_s = 20 \text{ nm}$, température initiale $T_0 = 20^\circ\text{C}$, durée de l'impulsion $\tau_p = 5 \text{ ns}$, fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$	90
V.9	Contribution non-linéaire au signal de pression photoacoustique, obtenue par soustraction des simulations en régime non-linéaire et en régime linéaire. Paramètres utilisés : rayon de la sphère $R_s = 20 \text{ nm}$, température initiale $T_0 = 20^\circ\text{C}$, durée de l'impulsion $\tau_p = 5 \text{ ns}$, fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$. On voit apparaître une forme tripolaire.	90
V.10	Signaux de pression photoacoustique obtenus en régime linéaire avec les deux jeux de simulation : (S_1) (courbe rouge) et (S_2) (courbe bleue). Trois durées d'impulsion ont été explorées : a) $\tau_p = 15 \text{ ps}$, b) $\tau_p = 500 \text{ ps}$, c) $\tau_p = 5 \text{ ns}$. Les trois autres paramètres, fixes pour toutes ces simulations, sont : $R_s = 20 \text{ nm}$, $T_0 = 20^\circ\text{C}$, $\Phi = 1 \text{ mJ.cm}^{-2}$.	92
V.11	Contribution relative de l'eau à l'énergie photoacoustique totale générée, $\eta(\tau_p, R_s)$, en régime linéaire, en fonction de la durée d'impulsion τ_p et du rayon de la nanosphère R_s , pour $T_0 = 20^\circ\text{C}$.	93
V.12	Influence du paramètre ξ_{source} sur l'amplitude du signal photoacoustique généré par la nanosphère d'or. L'amplitude du signal a été normalisée par la valeur asymptotique lorsque $\xi_{source} \rightarrow +\infty$. Deux durées d'impulsion sont montrées : $\tau_p = 8 \text{ ns}$ et $\tau_p = 0.15 \text{ ns}$, pour une nanosphère de taille $R_s = 20 \text{ nm}$. Les deux autres paramètres, fixes pour toutes ces simulations, sont : $T_0 = 20^\circ\text{C}$, $\Phi = 1 \text{ mJ.cm}^{-2}$	94

V.13 Evolution de la dimension de la coque d'eau émettrice, ξ_{coque} , en fonction de la durée d'impulsion laser τ_p pour différents rayons de nanosphère d'or. Les deux autres paramètres, fixes pour toutes ces simulations, sont : $T_0 = 20^\circ C$, $\Phi = 1 \text{ mJ.cm}^{-2}$	95
V.14 Evolution du rapport d'énergie (α) du signal photoacoustique, obtenu analytiquement d'une part et par simulation numérique d'autre part, en fonction de la taille de la particule, R_s . Les données observées font intervenir une excitation laser de durée d'impulsion $\tau_p = 5 \text{ ns}$. Les deux autres paramètres, fixes pour toutes ces simulations, sont : $T_0 = 20^\circ C$, $\Phi = 1 \text{ mJ.cm}^{-2}$	96
V.15 Amplitude du signal photoacoustique généré par un absorbeur ponctuel. Le signal a été calculé numériquement à partir de la formule analytique. Signal donné pour une impulsion laser de durée $\tau_p = 5 \text{ ns}$ et une température initiale $T_0 = 20^\circ C$	98
V.16 Evolution de l'énergie critique en fonction de la température du milieu T_0 , pour une durée d'impulsion laser fixée à $\tau_p = 5 \text{ ns}$	98
V.17 Spectres fréquentiels des signaux photoacoustiques pour différentes valeurs d'énergies absorbées E_{abs} . La durée d'impulsion laser a été fixée à $\tau_p = 5 \text{ ns}$ et la température du milieu à $T_0 = 20^\circ C$. Chaque spectre a été normalisé par l'énergie absorbée correspondante dans le but d'illustrer la dépendance de la non-linéarité en E_{abs}	100
V.18 Spectres de la figure V.17 divisés par le spectre en régime linéaire. Plus la fréquence est élevée plus le poids de la non-linéarité est important dans le signal	101
V.19 Hausse de température de la nanosphère d'or due à l'absorption de l'impulsion laser. Paramètres : $R_s = 20 \text{ nm}$, durée de l'impulsion $\tau_p = 5 \text{ ns}$, fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$	102
V.20 Amplitude photoacoustique générée par une nanosphère d'or et normalisée par l'amplitude du modèle de l'absorbeur ponctuel, en fonction de l'énergie absorbée, et pour différentes taille R_s de particules. Lors de ces simulations la durée d'impulsion laser a été fixée à $\tau_p = 5 \text{ ns}$ et la température initiale à $T_0 = 20^\circ C$.	102
V.21 Spectres fréquentiels des signaux photoacoustiques pour différentes valeurs d'énergies absorbées E_{abs} . Les signaux de pression sont issus de la génération par une nanosphère d'or de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$. La durée d'impulsion laser a été fixée à $\tau_p = 5 \text{ ns}$ et la température du milieu à $T_0 = 20^\circ C$. Chaque spectre a été normalisé par l'énergie absorbée correspondante dans le but d'illustrer la dépendance de la non-linéarité en E_{abs}	103
V.22 Amplitude du signal photoacoustique généré par une nanosphère d'or de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$ en simulation numérique, en fonction de l'énergie absorbée E_{abs} par la particule. La durée de l'impulsion est fixée à $\tau_p = 5 \text{ ns}$ et la température d'équilibre du milieu à $T_0 = 20^\circ C$. La valeur d'énergie critique $E_c^{R_s}$ correspondant à ce jeu de simulation est affichée.	104
V.23 Variations en fonction de la température d'équilibre T_0 du maximum d'amplitude du signal photoacoustique, généré par une nanosphère d'or de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$. On donne les résultats pour différentes valeurs de fluence incidente Φ mais à durée d'impulsion laser fixée $\tau_p = 5 \text{ ns}$. On a ajouté sur la figure le coefficient de dilatation thermique β de l'eau afin de comparer ses variations en température avec celles des signaux photoacoustiques.	106

VI.1 Représentation schématique d'un milieu contenant soit un volume absorbant homogène (a) soit un volume absorbant discret (b)	113
VI.2 Signal photoacoustique émis en champ lointain par une distribution sphérique d'absorption de dimension $L_1 = 100 \mu\text{m}$. (a) Distribution continue d'absorption, (b) distribution discrète : 175000 absorbeurs ponctuels ($l_1 \sim 0.2 l_{ac}$), (c) 1250 absorbeurs ($l_1 \sim l_{ac}$).	116
VI.3 Carte de température réalisée à t_0 , au maximum d'illumination gaussienne, pour une distribution d'absorption homogène dans une boule de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. Le coefficient d'absorption est $\mu_a = 10 \text{ cm}^{-1}$. La fluence incidente est de $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$ et l'illumination dure $\tau_p = 5 \text{ ns}$. L'image représente la section équatoriale de la boule.	120
VI.4 Carte de température réalisée à t_0 , au maximum d'illumination gaussienne, pour une solution de nanosphères d'or de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$ dans une boule de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. Le coefficient d'absorption macroscopique de la solution est $\mu_a = 10 \text{ cm}^{-1}$. La fluence incidente est de $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$ et l'illumination dure $\tau_p = 5 \text{ ns}$. L'image (a) représente la section équatoriale de la boule. La (b) est un zoom central de (a).	120
VI.5 Amplitude du filtre fréquentiel $\tilde{H}(\mathbf{r}, \hat{q})$ associé à une distribution spatiale dans une boule de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. Le milieu est de l'eau : $c_s = 1500 \text{ m.s}^{-2}$	123
VI.6 Spectre fréquentiel associé à l'émission d'une solution de nanosphères d'or. Pour l'obtenir le spectre associé à l'émission d'une unique nanosphère a été filtré par la distribution spatiale d'absorption. Ici la répartition est celle d'une boule de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. Les nanosphères d'or sont de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$, elles sont illuminées par une impulsion laser de durée $\tau_p = 5 \text{ ns}$ à quatre fluences différentes, et la température du milieu est $T_0 = 20^\circ\text{C}$. Les données spectrales pour la nanosphère unique viennent des simulations numériques dans le chapitre V (voir figure V.21).	124
VI.7 Schéma du montage expérimental utilisé pour mettre en évidence le comportement non-linéaire des nanoparticules. Le porte-tube comporte 4 tubes de polycarbonate remplis de la solution d'encre noire pour deux d'entre eux et de la solution de nanosphères d'or, d'absorption macroscopique équivalente à 532 nm, pour les deux autres. La sonde d'imagerie utilisée est montée de telle sorte que le dispositif sonde + porte-tubes est fixe.	126
VI.8 Image photoacoustique reconstruite par beamforming et obtenue par la barrette d'imagerie, en illuminant les 4 tubes : 1 et 3 sont remplis de la solution de nanoparticules, 2 et 4 de la solution d'encre de Chine. La fluence incidente dans ce cas a été de $\Phi \sim 12 \text{ mJ.cm}^{-2}$	127
VI.9 Amplitude du signal photoacoustique émis par la solution de nanosphère d'or ($R_s = 10 \text{ nm}$) en fonction de la fluence incidente. Les points correspondent aux valeurs déterminées par l'expérience. La courbe en trait plein représente un ajustement linéaire des données de $R^2 = 94.9 \%$	129
VI.10 Amplitude du signal photoacoustique émis par la solution d'encre de Chine en fonction de la fluence incidente. Les points correspondent aux valeurs déterminées par l'expérience. La courbe en trait plein représente un ajustement par un polynôme d'ordre 2 des données.	129

VI.11	Représentation de la fonction de filtrage $\tilde{H}(\mathbf{r}, \nu)$ dans le cas du tube de diamètre $L_1 = 300 \mu\text{m}$. L'amplitude est normalisée par la valeur à l'origine (elle vaut 1 pour $F = 0 \text{ MHz}$). Le milieu est de l'eau : $c_s = 1500 \text{ m.s}^{-2}$	132
VI.12	Schéma du montage de microscopie photoacoustique utilisé pour mettre en évidence le phénomène de non-linéarité thermoélastique dans les solutions de nanoparticules d'or.	132
VI.13	Représentation de la fonction de filtrage $\tilde{H}(\mathbf{r}, \nu)$ dans le cas du tube de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. L'amplitude est normalisée par la valeur à l'origine (elle vaut 1 pour $F = 0 \text{ MHz}$). Le milieu est de l'eau : $c_s = 1500 \text{ m.s}^{-2}$	133
VI.14	Amplitude des signaux photoacoustiques générés par la solution d'encre organique bleue (points bleus) et la solution de nanosphères d'or (cercles) en fonction de la fluence incidente sur les tubes. La température d'équilibre a été fixée à $T_0 = 20^\circ\text{C}$ (a) puis $T_0 = 4^\circ\text{C}$ (b).	134
VI.15	Amplitude des signaux photoacoustiques générés par la solution d'encre organique bleue (points bleus) et la solution de nanosphères d'or (points noirs) en fonction de la température d'équilibre du milieu, pour une fluence incidente fixée à $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$	135

Nomenclature

- ρ : masse volumique de l'eau ou d'un milieu modélisé comme de l'eau
- c_p : capacité thermique massique isobare de l'eau
- c_v : capacité thermique massique isochore de l'eau
- κ : conductivité thermique de l'eau
- β : coefficient de dilatation thermique isobare de l'eau
- χ : diffusivité thermique de l'eau
- Γ : coefficient de Gruneisen (adimensionné)
- λ : premier coefficient de Lamé de l'eau
- μ : module de cisaillement ou deuxième coefficient de Lamé, de l'eau
- c_s : vitesse du son dans l'eau (adiabatique)
- p : champ de pression
- T : champ de température
- v_r : champ radial de vitesse de déplacement d'une particule de matière
- $\sigma_{r,r}$: composante radiale diagonale du tenseur des contraintes exprimé en coordonnées sphériques
- $\rho_g, c_{p,g}, \kappa_g$, etc... : constantes physiques dans l'or
- μ_a : coefficient d'absorption, défini par Eq.(I.1)
- μ_s : coefficient de diffusion
- Φ_r : taux de fluence (en W.m^{-2})
- P_V : densité de puissance absorbée
- Φ : fluence laser absorbée (en J.m^{-2})
- E_V : densité d'énergie absorbée
- σ_a : section efficace d'absorption d'une particule
- P_{abs} : puissance absorbée
- E_{abs} : énergie absorbée
- R_s : rayon d'une nanosphère d'or
- τ_p : durée (largeur à mi-hauteur) d'une impulsion laser de forme gaussienne
- ξ_{coque} : dimension de la coque d'eau générant le signal photoacoustique autour de la nanosphère
- E_c : énergie critique (modèle de l'absorbeur ponctuel, avec β linéarisé)
- $E_c^{R_s}$: énergie critique (modèle de la nanosphère de taille finie, avec $\beta(T)$ absolu)
- $\Phi_c^{R_s}$: fluence critique (taille finie)
- τ_{th} : durée caractéristique de diffusion thermique ($= \frac{R_s^2}{\chi}$)
- p_0 : champ de pression initial dans un problème à condition initiale
- Ω_1 : région absorbante
- L_1 : taille caractéristique de la région absorbante
- l_1 : distance inter-particules dans le volume d'absorption discrète
- l_{ac} : distance inter-particules limite acoustique
- l_{smooth} : distance inter-particules limite thermique
- $\tilde{H}(\mathbf{r}, \hat{q})$: filtre temporel de la distribution spatiale d'absorption discrète
- CEM_{43} : dose thermique équivalente à 43°C
- PEG (poly-éthylène glycol) : revêtement de surface stabilisant et biocompatible des nanoparticules d'or
- FDA (Food and Drug Administration) : agence fédérale américaine de contrôle et de protection de la santé publique
- GNP (Gold Nano Particles) : nanosphères

- | | |
|---|---|
| d'or | |
| • GNS (Gold Nano Shells) : nanocoquilles d'or | • GNR (Gold Nano Rods) : nanobatonnets d'or |

Introduction

L'imagerie ultrasonore est aujourd'hui une composante essentielle de l'arsenal de contrôle et de diagnostic médical, que ce soit pour le diagnostic prénatal, le dépistage de cancer du sein ou encore l'exploration cardiaque, par exemple. Au travers de ces quelques applications (et bien d'autres encore), cette technique est devenue un outil incontournable de la médecine moderne [Noble and Boukerroui, 2006]. Pourtant l'utilisation des ondes sonores en médecine ne se limite pas à la seule imagerie échographique. De nos jours de nouveaux champs d'applications de la bioacoustique sont en développement. C'est le cas de la thérapie par ultrasons, de l'élastographie, mais également de l'imagerie photoacoustique, dont l'étude est à la base de ce travail de thèse.

L'imagerie photoacoustique est une modalité d'imagerie biomédicale qui a émergé lors des deux dernières décennies et qui trouve son origine dans l'exploitation de l'effet photoacoustique. Cet effet se définit comme le processus physique de conversion d'une énergie d'origine électromagnétique en énergie mécanique via les propriétés thermoélastiques d'un milieu. Son utilisation en imagerie en fait une modalité hybride combinant le contraste et la spécificité spectrale de l'imagerie optique, avec la résolution spatiale de l'imagerie ultrasonore. Par nature, le contraste d'une image photoacoustique ne dépend pas des propriétés élastiques et mécaniques des tissus mais de ses propriétés optiques, et plus spécifiquement de ses propriétés d'absorption optique. En conséquence, elle offre une spécificité alternative à l'imagerie ultrasonore, et permet une profondeur de pénétration plus grande que des modalités d'imagerie purement optiques reposant sur la détection de photons ballistiques [Beard, 2011].

Le nombre croissant de publications sur cette thématique de l'imagerie photoacoustique, dont l'essor remonte au début des années 2000, traduit l'énorme retentissement que celle-ci connaît dans le domaine médical. Les premières reconstructions tomographiques au travers d'expériences sur petit animal, l'introduction de nouveaux modes de microscopie photoacoustique, les premières démonstrations d'imagerie fonctionnelle et moléculaire, de même qu'une multitude d'études précliniques d'imagerie *in vivo*, contribuent à son intense développement. Aujourd'hui, l'imagerie photoacoustique a largement débordé les frontières de la physique, et elle se présente désormais comme un outil majeur pour les applications biomédicales.

Le terme photoacoustique sous sa forme étymologique est un adjectif. Il caractérise un phénomène physique, en l'occurrence la création du son par la lumière, mais les applications y afférant recoupent de vastes champs de la physique (spectroscopie dans les gaz et la matière condensée, contrôle non-destructif dans les solides, imagerie biomédicale, etc...). Une forme néologique est alors parfois utilisée dans les publications, "photoacoustics", qui désignent sémantiquement l'ensemble des champs de la physique étudiant et utilisant l'effet photoacous-

tique, en d'autres termes il s'agit là de nommer, à l'instar de l'acoustique ("acoustics" en anglais), la science de l'effet photoacoustique. Dans toute la suite de ce mémoire, "la photoacoustique" servira donc à désigner le champ d'étude et d'application de l'effet photoacoustique en temps que branche interdisciplinaire de la science.

Les ultrasons focalisés de haute intensité (ou HIFU), quant à eux, fournissent une méthode de thérapie par ablation thermique, non-invasive et non-ionisante, offrant une alternative à une intervention chirurgicale classique. Ils consistent en la destruction sélective de tissus par hyperthermie en focalisant un faisceau ultrasonore continu sur la zone ciblée [Ter Haar and Coussios, 2007a]. Le nombre d'applications médicales et de patients traités par cette technique a cru fortement ces dernières années [Foley et al., 2013], et cette pénétration dans l'aire clinique doit s'accompagner, comme pour toute pratique thérapeutique, de normes de sécurité. Afin d'en contrôler toutes les étapes lors d'un traitement sur un patient, elle doit être couplée avec des modalités d'imagerie : que ce soit pour le guidage sur la zone ciblée, ou pour le suivi en temps réel de l'efficacité du traitement. De nos jours, c'est par IRM ou par échographie que le contrôle des HIFU est effectué lors de tout acte médical. Chacune de ces deux techniques comporte cependant son lot d'inconvénients : le coût prohibitif des appareils d'IRM par exemple, ou le faible contraste de l'imagerie échographique pour le suivi. Le développement de modalités de guidage et de suivi de thérapie ultrasonore s'avère ainsi toujours actif.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes alors intéressés aux problématiques de guidage et de suivi des HIFU par imagerie photoacoustique. Les premières études concernées datent du milieu des années 2000 [Esenaliev et al., 2005a], et font état du potentiel de l'imagerie photoacoustique pour le suivi de la formation d'une lésion HIFU, via la dépendance en température de la génération photoacoustique ou l'altération des propriétés optiques des tissus. La photoacoustique pourrait s'avérer également avantageuse dans le domaine du guidage de thérapie : couplée à des agents de contraste, elle autorise la détection et le ciblage spécifiques des zones à traiter [Funke et al., 2009].

La première partie de ce manuscrit présente le contexte général du travail de thèse.

Le premier chapitre de ce manuscrit est une introduction générale à l'effet photoacoustique et son utilisation en imagerie. Il fournit le socle théorique de base pour la compréhension du phénomène et des mécanismes physiques liés à la génération photoacoustique dans les tissus biologiques. Tout d'abord, on décrit les mécanismes de propagation de la lumière dans les tissus, et le dépôt de chaleur via l'absorption optique. Ces mécanismes caractérisent les sources photoacoustiques. Assimilant les tissus biologiques à un milieu liquide, on présente ensuite les équations fondamentales décrivant le problème photoacoustique, ainsi que les hypothèses utilisées en imagerie permettant de les simplifier. Deux modèles simples sont présentés : la boule uniformément absorbante et l'absorbeur ponctuel. Les solutions correspondantes sont ensuite discutées. Enfin les agents de contraste utilisés en imagerie photoacoustique sont évoqués au travers de deux exemples importants : les encres organiques, biocompatibles, et les nanoparticules d'or, agents de contraste prometteurs en photoacoustique.

Le deuxième chapitre revient plus précisément sur les ultrasons focalisés de haute intensité

et la démarche clinique inhérente à la thérapie ultrasonore. Une description des mécanismes physiques permet d'appréhender le fonctionnement des HIFU. Dans le cadre de cette thérapie les enjeux des méthodes de contrôle par guidage et suivi de traitement sont présentés, ainsi que les principales modalités utilisées.

Le troisième chapitre détaille l'état de l'art dans le cadre des objectifs que nous avons poursuivis au cours de cette thèse. Dans un premier temps, on présente les avancées actuelles dans le domaine spécifique du suivi et du guidage par photoacoustique de la thérapie HIFU. Dans un second temps, l'utilisation des nanoparticules d'or pour l'imagerie photoacoustique est présentée. Leur utilisation en temps qu'agents de contraste a fait l'objet de nombreuses études, de même que la description des mécanismes d'interaction laser-particule. Ces thèmes principaux sont détaillés tous deux dans le contexte de l'imagerie photoacoustique. On présente finalement les objectifs qui ont motivé le travail de thèse .

La deuxième partie de ce manuscrit présente le travail réalisé au cours de la thèse.

Dans le quatrième chapitre, nous présentons une expérience modèle de guidage photoacoustique de thérapie ultrasonore. Cette expérience utilise un prototype de sonde dédié à la fois à l'imagerie photoacoustique et à la thérapie ultrasonore. Nous détaillons le montage expérimental mis en place et les caractéristiques de la sonde. Puis le potentiel pour le guidage est démontré sur une manipulation test *in vitro*.

Le cinquième chapitre présente une étude théorique relative à la génération photoacoustique par une nanosphère d'or. En nous appuyant sur un modèle physique prenant en compte la taille nanométrique de la particule, on met au point une simulation numérique de la génération photoacoustique. En nous basant sur ce modèle à taille finie pour la particule, nous caractérisons qui de la sphère ou de l'eau environnante émet le signal, en fonction des paramètres du problème. Dans un deuxième temps, nous nous intéressons aux phénomènes non-linéaires thermoélastiques mis en oeuvre lors de la génération. Nous décrivons les conditions d'illumination et de taille de la nanosphère qui influencent cette génération et tirons des prédictions quantitatives sur le phénomène de non-linéarité thermoélastique.

Pour finir, le sixième chapitre prolonge les résultats du chapitre 5, obtenus pour une nanosphère unique, à une collection de nanoparticules. Dans le contexte de l'imagerie photoacoustique, une nouvelle forme de contraste d'imagerie est envisageable : le contraste de non-linéarité thermoélastique. Nous cherchons alors à valider expérimentalement les prédictions issues du chapitre 5 et à montrer le potentiel des nanosphères d'or dans l'optique du développement de ce nouveau contraste pour l'imagerie photoacoustique.

Première partie

Contexte de la thèse

Chapitre I

Photoacoustique

Table des matières

I.1	Introduction	4
I.2	Effet photoacoustique et imagerie	5
I.2.1	Origine historique de l'effet photoacoustique	5
I.2.2	Propagation de la lumière dans les tissus biologiques	6
	Absorption de la lumière par les tissus	6
	Diffusion de la lumière dans les tissus	7
I.2.3	Principe de l'imagerie photoacoustique	8
I.3	Équations de la photoacoustique	10
I.3.1	Équations de la thermoacoustique	10
I.3.2	De la thermoacoustique à la photoacoustique	11
I.3.3	Régimes de confinement	12
	Régime de confinement thermique.	12
	Régime de confinement de contraintes.	13
I.3.4	Formulation en condition initiale	13
I.4	Résolution du problème photoacoustique	14
I.4.1	Solutions générales des équations linéaires	14
I.4.2	Sources à symétrie sphérique en confinement de contraintes	15
	Solution générale	15
	Cas de la boule uniformément absorbante	16
I.4.3	Modèle de l'absorbeur ponctuel	18
I.4.4	Non-linéarité d'origine thermoélastique	21
I.5	Agents de contraste pour l'imagerie photoacoustique	25
I.5.1	Les encres organiques	26
I.5.2	Les nanoparticules d'or	27
	Généralités	27
	Spécificités	28
	Utilisation en imagerie	30

I.1 Introduction

CE premier chapitre présente les concepts physiques de base liés aux mécanismes de génération photoacoustique et introduit les éléments essentiels impliqués en imagerie photoacoustique (propagation de la lumière dans les tissus, agents de contraste).

Une introduction historique présentera l'origine du champ de la photoacoustique, depuis la découverte de l'effet à la fin du XIX^{ème} siècle et les premières applications au début des années 70 avec l'essor du laser, jusqu'aux débuts de l'imagerie photoacoustique pour les applications biomédicales. Après avoir présenté les caractéristiques principales de la propagation de la lumière dans les tissus, nous présentons les principes de l'imagerie photoacoustique des milieux optiquement diffusants.

Les équations de base sont ensuite présentées. La génération d'une onde photoacoustique dans un liquide illuminé par une impulsion laser est dictée par un système de deux équations : la première est une équation de diffusion thermique qui régit l'évolution du champ de température, qu'on retrouve comme terme source dans la deuxième équation, équation d'onde acoustique linéaire classique dans les liquides. Dans la première équation, le terme source provient de la puissance absorbée lors de l'interaction du laser avec la matière. Après une discussion autour de l'établissement et de la signification de ces équations, nous présenterons les différents régimes de confinement souvent mis en jeu en photoacoustique, ainsi que la formulation la plus courante du problème sous forme de conditions initiales.

Les solutions générales du problème linéaire sont ensuite décrites. Les différentes solutions des équations selon les conditions de confinement sont ensuite données, et dans le cas d'une distribution d'absorption simple, la boule uniformément absorbante, la solution des équations est discutée. Le modèle de l'absorbeur ponctuel est détaillé, et sert de support pour introduire le phénomène de génération non-linéaire photoacoustique d'origine thermoélastique.

Enfin une dernière section discute des agents de contraste exogènes régulièrement utilisés en imagerie photoacoustique. Sans être exhaustive, cette partie traitera de marqueurs déjà largement utilisés, les encres organiques, et introduira les nanoparticules d'or.

I.2 Effet photoacoustique et imagerie

I.2.1 Origine historique de l'effet photoacoustique

Ce phénomène physique a été découvert en 1880 par Alexander Graham Bell [Bell, 1880], mondialement connu alors comme inventeur du téléphone. Bell travaillait avec son assistant Charles Tainter sur un autre moyen de communication, le photophone, qui devait permettre la transmission par un faisceau de lumière de vibrations sonores et même de conversations intelligibles. Le prototype créé utilisait pour cela un cristal de sélénium dont les propriétés électriques varient sous une irradiation lumineuse. L'incidence de la lumière y occasionne en effet une chute de la résistance électrique. Le photophone peut se décrire très brièvement comme suit : afin de transmettre du son un dispositif permet de faire varier l'intensité d'un faisceau de lumière suivant les variations de pression acoustique. Un courant électrique alimente le cristal et lorsque ce dernier est éclairé par la lumière modulée, ces modulations se retrouvent dans le courant. On obtient ensuite une restitution du son, par le même principe que le téléphone.

Au cours de leurs expériences Bell et Tainter se sont rendus compte qu'en interposant un mince diaphragme de caoutchouc sur le trajet du faisceau un son ténu mais néanmoins audible en émanait. Bell en déduisit que la transmission du son pouvait alors se passer de l'intermédiaire électrique et, après avoir interposé différents matériaux, conclut que "du son pouvait être produit par l'action d'une lumière variable sur des substances de toutes sortes".

Cette découverte fut tout de suite confirmée [Tyndall, 1881] dans le cas d'une cavité renfermant du gaz et soumise à un rayonnement intermittent de lumière. Le gaz irradié émettait un son assez fort pour être audible à plusieurs mètres de distance. Cependant cet effet, encore anonyme à l'époque, perdit son intérêt : du fait des sources de lumière limitées en puissance et du faible taux de conversion énergétique, les émissions acoustiques obtenues étaient de très faibles intensités. Trop faibles pour qu'avec du matériel et une instrumentation limités cette émission puisse être correctement détectée, même qualitativement, ce qui rendait toute mesure précise impossible. C'est le développement des technologies autour de l'acoustique, notamment la piézoélectricité par les frères Curie [Curie and Curie, 1880], qui relança l'étude du phénomène appelé désormais effet optoacoustique. En 1938 Veingerov [1938] utilise cet effet pour mesurer l'absorption d'un gaz dans le domaine infrarouge du spectre électromagnétique, ceci afin d'en détecter la signature, donnant ainsi naissance à la discipline de la spectroscopie optoacoustique.

C'est la découverte de l'effet LASER et les développements qui suivirent dans les années 60 qui apportèrent à la spectroscopie optoacoustique de très notables améliorations en terme de sensibilité et efficacité [Li and Wang, 2009], ouvrant également la porte à de nombreuses autres avancées. En 1973, Rosencwaig présente ainsi les bases de la spectroscopie dans la matière condensée avec notamment comme ambition la caractérisation des tissus biologiques [Rosencwaig, 1973]. C'est d'ailleurs Rosencwaig qui propose de renommer le phénomène physique découvert par Bell en "effet photoacoustique"¹. A partir de là se développe la spectroscopie

1. la bibliographie des années 60-70 semble montrer une utilisation des dénominations corrélée avec la nationalité des auteurs : optoacoustique pour l'URSS et photoacoustique pour les Etats-Unis

photoacoustique dans les solides et les liquides, dans un but d'exploration et caractérisation de la matière condensée et comme un outil de contrôle non destructif [Sigris, 1986].

Dans ces tous premiers travaux de l'histoire de la photoacoustique, l'objet d'étude restait la matière dans son ensemble. La discipline se développe essentiellement alors autour des techniques de caractérisation [Rosenzweig and Gersho, 1976]. Il faut attendre les années 90 pour qu'une autre utilisation de la photoacoustique soit envisagée et, à l'instar des techniques d'échographie voir apparaître les premières publications d'études utilisant l'effet photoacoustique dans des applications d'imagerie biomédicale. L'utilisation de l'effet photoacoustique pour ces applications a été initialement motivée par la faible résolution des techniques purement optiques pour l'imagerie en profondeur des milieux optiquement diffusants. On peut montrer en effet que la résolution est de l'ordre de la profondeur d'exploration. Avant d'expliquer l'intérêt de l'effet photoacoustique pour l'imagerie en profondeur des milieux diffusants, la section suivante introduit les quelques éléments à la base de la description de la propagation de l'énergie lumineuse dans les milieux optiquement diffusants tels que les tissus biologiques.

I.2.2 Propagation de la lumière dans les tissus biologiques

Absorption de la lumière par les tissus

Dans un milieu purement absorbant (d'absorption homogène) sans diffusion l'intensité d'un faisceau collimaté se propageant décroît selon la loi :

$$I(z) = I_0 e^{-\mu_a \times z} = I_0 10^{-OD \times z} \quad (\text{I.1})$$

où μ_a est le coefficient d'absorption (en cm^{-1}) dépendant de la nature du milieu traversé et de la longueur d'onde. La densité optique OD (également en cm^{-1}) correspond au logarithme décimal du rapport des intensités après 1 cm de propagation dans le milieu, et sa valeur numérique vaut 2.3 fois celle du coefficient d'absorption.

Le coefficient d'absorption μ_a caractérise l'absorption en volume d'un milieu. La description au niveau particulaire de l'absorption de la matière fait intervenir σ_a , qui est la section efficace d'absorption d'une particule. Afin de remonter à l'absorption macroscopique du milieu, μ_a , la connaissance de la densité des différents absorbeurs présents est nécessaire. On a alors :

$$\mu_a = \sum_i \frac{N_i}{V} \sigma_{a,i} \quad (\text{I.2})$$

où N_i est le nombre de particules ou molécules absorbantes de section efficace d'absorption $\sigma_{a,i}$ contenues dans le volume V .

L'absorption d'une radiation électromagnétique par la matière est fondamentalement liée à la structure de cette dernière. Une description détaillée des mécanismes physiques expliquant l'interaction des ondes électromagnétiques avec la matière est hors de propos ici, précisons seulement qu'une fois cette radiation absorbée amenant alors la matière dans un état excité, plusieurs chemins de désexcitation possibles existent. Cette énergie absorbée peut être convertie en chaleur par relaxation vibrationnelle ou collisionnelle, consommée dans une réaction chimique (telle que la photosynthèse par exemple) ou réémise sous forme de radiation à la suite

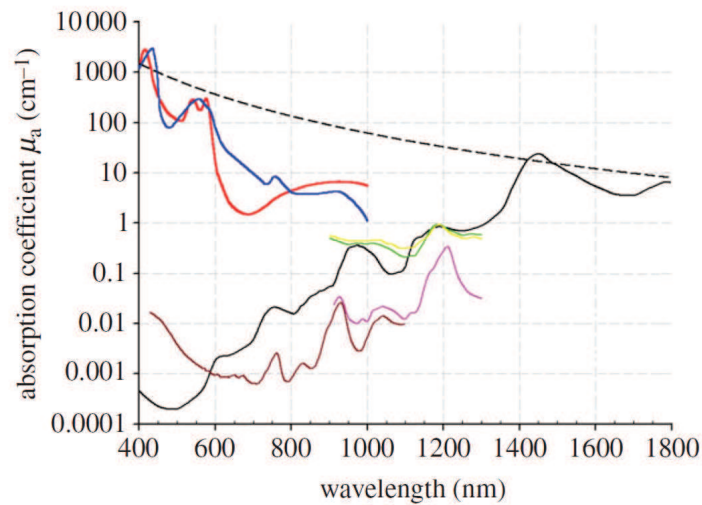


Figure I.1 – Spectres d’absorption optique des principaux chromophores des tissus biologiques. Rouge : oxyhémoglobine (HbO_2) à 150 g.L^{-1} (concentration en hémoglobine moyenne chez l’homme adulte) ; Bleu : désoxyhémoglobine (Hb) ; Noir : eau ; Marron/Rose : lipides ; Jaune : élastine (protéine) ; vert : collagène (protéine) ; Pointillés : mélanine. Graphique de [Beard, 2011] tiré d’une compilation de la littérature.

d’un procédé de relaxation de fluorescence. Seule la portion d’énergie effectivement convertie en chaleur contribue à l’effet photoacoustique, et dans les tissus biologiques ce mécanisme de conversion prédomine [Li and Wang, 2009].

La dépendance en longueur d’onde de μ_a a également un impact sur l’imagerie photoacoustique : c’est cette propriété fondamentale de la matière qui est à l’origine des techniques de spectroscopie photoacoustique dans les années 70-80, mais qui est également fortement utilisée pour l’imagerie photoacoustique notamment fonctionnelle. Dans les tissus biologiques constitués de nombreux composants, le coefficient d’absorption de la lumière traduit de façon globale l’absorption de chaque composant du tissu. Ces molécules chimiques absorbantes peuvent être l’hémoglobine, la mélanine, les lipides, d’autres protéines telle que le collagène et l’élastine, et également l’eau.

La figure I.1 montre la dépendance en longueur d’onde du coefficient d’absorption pour les différentes molécules chromophores évoquées. Elle montre qu’une gamme de longueur d’onde existe dans laquelle l’absorption globale est minimisée. Il s’agit de la fenêtre optique : [650-950nm], dans laquelle la lumière peut se propager sur plusieurs centimètres de profondeur avant d’être totalement absorbée.

Diffusion de la lumière dans les tissus

La génération photoacoustique est liée aux propriétés d’absorption optique des tissus, mais la diffusion optique joue également un grand rôle sur la capacité de pénétration de la lumière dans le milieu. Les tissus mous sont en effet très fortement diffusants pour la lumière. Par définition, la décroissance d’intensité du faisceau ballistique lumineux dans un milieu de coefficient de

diffusion μ_s (en prenant donc cette fois en compte diffusion et absorption) est décrite par l'expression :

$$I(z) = I_0 e^{-(\mu_a + \mu_s)z} = I_0 e^{-\mu_t z} \quad (\text{I.3})$$

où μ_t est le coefficient d'extinction. Si μ_a est de l'ordre du cm^{-1} voire inférieur, le coefficient de diffusion μ_s dans les tissus est de l'ordre de 100 cm^{-1} , correspondant à un libre parcours moyen de diffusion de $l_s = 1/\mu_s$ de l'ordre de $100 \text{ }\mu\text{m}$. Ainsi au delà de quelques centaines de microns il n'y a plus de faisceau ballistique dans les tissus alors que l'échelle sur laquelle joue l'absorption est plutôt de l'ordre du centimètre voire de la dizaine de centimètres.

Dans ces conditions, les flux d'énergie lumineuse sont régis par l'équation de transport radiatif (ETR), qui fait intervenir la vitesse de la lumière c , les coefficients d'absorption et de diffusion ainsi qu'une fonction de phase dans laquelle joue la dépendance angulaire de la diffusion lumineuse. On obtient ainsi $\mu'_s = \mu_s(1 - g)$ qui est le coefficient de diffusion réduit, défini à partir de μ_s et de g , la facteur d'anisotropie. g vaut 0 pour une diffusion isotrope et 1 pour une diffusion vers l'avant. Dans les tissus biologiques, le facteur g est de l'ordre de $g = 0.9$. On obtient ainsi un libre parcours moyen de transport $l^* = 1/\mu'_s$ de l'ordre de 1 mm . En d'autres termes, au delà de quelques millimètres, la lumière perd toute mémoire de sa direction initiale d'incidence sur le tissu.

Si les échelles d'espace et de temps sont grandes respectivement devant le libre parcours moyen de transport l^* et l^*/c , alors le transport de l'énergie obéit à une équation de diffusion, déduite de l'ETR, qui s'écrit :

$$\frac{\partial \Phi_r}{\partial t}(\mathbf{r}, t) - cl^* \Delta \Phi_r(\mathbf{r}, t) = -c\mu_a(\mathbf{r})\Phi_r(\mathbf{r}, t) \quad (\text{I.4})$$

où $\Phi_r(\mathbf{r}, t)$ est le taux de fluence, à savoir l'intensité lumineuse intégrée dans toutes les directions de l'espace.

I.2.3 Principe de l'imagerie photoacoustique

Bien que la photoacoustique ait commencé à être étudiée dans l'optique d'applications pour le biomédical dès les années 70 [Rosencwaig and Gersho, 1976] peu d'avancées ont été faites avant la fin des années 90. Des travaux pionniers ont alors donné naissance au champ de l'imagerie photoacoustique des milieux diffusants, pour les applications biomédicales : études du problème de reconstruction d'image tomographique photoacoustique [Kruger et al., 1995], transport de la lumière et génération photoacoustique dans les milieux diffusants et inhomogènes [Karabutov et al., 1996] ou mesures des propriétés optiques des tissus biologiques [Oraevsky et al., 1997]. Ces publications ont ensuite été suivies des premières reconstructions d'images photoacoustiques de tissus biologiques [Hoelen et al., 1998], [Wang et al., 1999].

Le principe de l'imagerie photoacoustique est très simple : l'image finale est une image obtenue à partir des signaux ultrasonores émis suite à l'absorption de lumière. Les algorithmes de reconstruction sont analogues à ceux utilisés en imagerie conventionnelle ultrasonore, à la différence qu'il n'y a pas de phase d'émission ultrasonore. La photoacoustique présente deux intérêts majeurs pour l'imagerie en profondeur de milieux diffusants tels que les tissus biologiques :

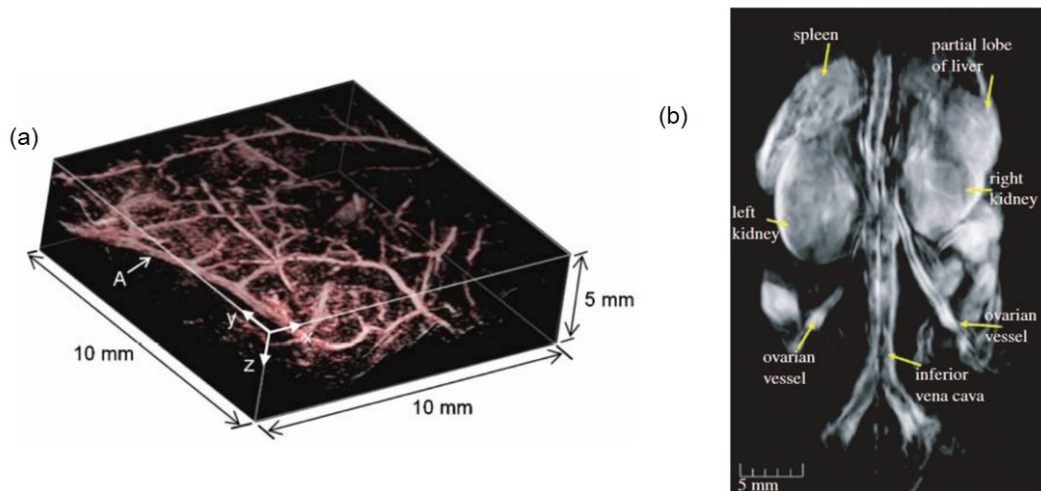


Figure I.2 – Deux exemples d’images photoacoustiques. (a) image tri-dimensionnelle *in vivo* haute résolution de la vascularisation de la paume de la main [Zhang et al., 2009]. Les signaux photoacoustiques sont détectés par une méthode optique ; (b) Image tri-dimensionnelle *in vivo*, reconstruite par tomographie photoacoustique d’une souris nue illuminée par un faisceau laser de 755 nm. Les signaux photoacoustiques sont collectés par une barrette de 64 transducteurs de fréquence centrale 3.1 MHz disposés sur un arc sphérique autour de la souris [Brecht et al., 2009].

- Le premier concerne la résolution des techniques d’imagerie photoacoustique : les techniques d’imagerie photoacoustique consistant en la reconstruction d’une image à partir de signaux ultrasonores émis suite à l’absorption de lumière, *les images photoacoustiques obtenues ont pour résolution celle déduite des fréquences ultrasonores détectées*. Comme pour l’imagerie échographique, seule l’absorption des ondes ultrasonores limite la résolution. La profondeur d’exploration est limitée d’une part par l’absorption des ultrasons, et d’autre part par la décroissance de la lumière en profondeur (par absorption et diffusion). La résolution des images photoacoustiques est indépendante de la façon dont la lumière se propage pour atteindre les zones absorbantes. Ainsi, si la diffusion multiple de la lumière dans les tissus limite la quantité de lumière pouvant atteindre un absorbeur, elle n’a par contre pas d’influence sur la résolution, qui reste celle de la technique d’imagerie ultrasonore. On peut ainsi obtenir des images d’absorption optique avec une résolution sub-millimétrique à plusieurs centimètres de profondeur.
- Le second concerne la spécificité des images photoacoustiques : seuls les contrastes d’absorption génèrent des signaux photoacoustiques, par opposition à des contrastes de diffusion. La détection photoacoustique permet donc de mesurer uniquement des propriétés d’absorption, et donc en particulier de discriminer un contraste d’absorption d’un contraste de diffusion.

Il est hors de propos de discuter ici dans le détail les différentes techniques d’imagerie photoacoustique. Notons simplement qu’elles diffèrent typiquement par la nature de la détection (détection piézoélectrique ou détection optique), le nombre de détecteurs (capteur unique balayé point à point, ou réseau de capteurs), l’algorithme de détection (approche tomographique,

reconstruction de type "beamforming" ultrasonore classique, etc.). A titre d'illustration, la figure 1.2 présente deux reconstructions photoacoustiques obtenues par deux équipes pour deux cas de figure.

Ces deux exemples ont en commun le type d'illumination utilisée : ils mettent tous en jeu une illumination en régime impulsionnel nanoseconde. Pour des structures dont les dimensions sont typiquement supérieures à la dizaine de microns, ce régime permet de générer efficacement les ondes photoacoustiques en régime de confinement de contraintes. De plus, en régime nanoseconde, les niveaux d'énergie par impulsion tolérés pour les tissus biologiques sont élevés, de l'ordre de la dizaine de mJ/cm^2 . Il existe de nombreuses recherches utilisant des impulsions lumineuses de durée sensiblement plus courte (de l'ordre de la femtoseconde), mais les effets physiques associés sont alors différents de ceux décrits dans ce manuscrit. De manière générale la lumière impulsionnelle permet d'obtenir des signaux intenses avec un large contenu fréquentiel [Gusev and Karabutov, 1993], mais d'autres techniques d'éclairage existent pour produire un effet photoacoustique, notamment basées sur la modulation en intensité d'un laser continu [Maslov and Wang, 2008]. La plupart des techniques d'imagerie utilise préférentiellement un éclairage impulsionnel pour le fort rapport signal à bruit qui en résulte en comparaison avec la lumière modulée. Cependant, comme montré par Maslov and Wang [2008], cette technique d'illumination peut permettre une excitation discriminante des absorbeurs en fonction de leur dimension caractéristique. Au final nous nous restreindrons ici à la description d'une illumination par lumière impulsionnelle nanoseconde, plus largement utilisée d'ailleurs dans la communauté photoacoustique.

I.3 Équations de la photoacoustique

L'effet photoacoustique est un phénomène physique qui se produit dans tout milieu matériel absorbant une radiation électromagnétique. Dans cette section, on se restreint à la génération photoacoustique dans les *liquides*, dont les propriétés acoustiques et thermiques sont supposées homogènes. Les propriétés optiques sont quant à elles susceptibles de varier spatialement.

Dans le contexte de cette thèse, on étudie l'imagerie photoacoustique de tissus biologiques mous. Ces tissus peuvent en première approximation être modélisés par de l'eau pour ce qui concerne les propriétés acoustiques et thermiques. Les principes énoncés ici et les conclusions que l'on peut tirer des études dans l'eau [Gusev and Karabutov, 1993] s'appliquent alors aux tissus mous.

I.3.1 Équations de la thermoacoustique

La génération et la propagation d'onde acoustique dans les liquides sous l'action d'une source de chaleur $P_V(\mathbf{r}, t)$ sont décrites par le système d'équations suivant :

$$\rho_0 c_p \frac{\partial T}{\partial t}(\mathbf{r}, t) = \kappa \Delta T(\mathbf{r}, t) + P_V(\mathbf{r}, t) \quad (\text{I.5})$$

$$\Delta p(\mathbf{r}, t) - \frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2}(\mathbf{r}, t) = -\rho_0 \frac{\partial}{\partial t} \left(\beta(T) \frac{\partial T}{\partial t}(\mathbf{r}, t) \right) \quad (\text{I.6})$$

où $T(\mathbf{r}, t)$ et $p(\mathbf{r}, t)$ sont les champs de température et de pression acoustique. Les paramètres physiques impliqués sont : la vitesse du son c_s , la masse volumique du milieu ρ_0 , le coefficient de dilatation thermique isobare β , la capacité thermique isobare c_p et la conductivité thermique κ . Ecrite sous cette forme, l'équation I.6 suppose que tous les paramètres thermodynamiques sont constants, à l'exception du coefficient de dilatation thermique qui peut varier en fonction de la température. Dans la suite de ce chapitre, β est supposé constant, à l'exception de la section I.4.4 introduisant les effets de non-linéarité thermoélastique.

L'équation (I.6) est une équation d'onde qui régit le génération et la propagation acoustique avec à droite un terme source dépendant des variations du champ de température. Ce champ de température se déduit lui de l'équation (I.5) qui est une équation de diffusion avec un terme source de chaleur P_V . L'établissement de ces équations est détaillé dans l'annexe A, mais il convient de souligner les hypothèses importantes sous-jacentes, souvent éludées dans les articles ou livres de références de la communauté photoacoustique biomédicale, qui apparaissent naturellement lorsqu'on travaille sur les équations fondamentales [Pierce, 1989; Gusev and Karabutov, 1993; Bruneau, 1998]. Sous cette forme, ces équations supposent en effet que les capacités thermiques c_p et c_v (respectivement isobare et isochore) sont égales, ce qui est une très bonne approximation dans la matière condensée [Gusev and Karabutov, 1993] et donc dans les tissus mous. C'est cette hypothèse qui permet d'écrire sous cette forme classique l'équation de diffusion (I.5) en l'absence de terme dépendant de la pression, et par conséquent de découpler l'évolution du champ de température de celle du champ de pression acoustique. Le corollaire de cette hypothèse est l'approximation de la nature exclusivement entropique de la température. Les variations de la température ont en effet deux causes possibles quand on considère la propagation d'onde acoustique et les apports extérieurs de chaleur : les variations *entropiques* d'une part, liées à l'apport extérieur de chaleur, et les variations de température liées aux variations de pression acoustique. On peut montrer que l'hypothèse $c_p \sim c_v$ revient à négliger la température *acoustique* par rapport à la température *entropique* [Bruneau, 1998]. Dans le terme source de l'équation d'onde (I.6) la température considérée est alors exclusivement d'origine entropique, avec pour origine la conversion d'énergie électromagnétique en énergie interne.

La table I.1 donne les ordres de grandeurs des paramètres physiques des tissus, assimilables à de l'eau d'un point de vue thermique et acoustique.

paramètres	$c_s(m.s^{-1})$	$\rho_0(kg.m^{-3})$	$c_p(J.kg^{-1}.K^{-1})$	$\beta(K^{-1})$	$\kappa(W.K^{-1}.m^{-1})$
valeurs	1500	1000	4200	2×10^{-4}	0.6

Table I.1 – Valeurs approchées des principaux paramètres physiques du problème dans les tissus biologiques, à $T_0 = 20^\circ C$.

I.3.2 De la thermoacoustique à la photoacoustique

Dans le cas de la génération photoacoustique, c'est la conversion de l'énergie lumineuse absorbée en chaleur qui conduit à la génération d'onde acoustique. C'est le terme P_V , la puissance volumique absorbée et convertie en chaleur, qui relie les problèmes thermique et optique. En profondeur d'un milieu optiquement diffusant, où la densité d'énergie lumineuse est décrite

par le taux de fluence (puissance surfacique intégrée dans toutes les directions, en W.cm^{-2}), le terme P_V résultant de l'absorption de l'énergie dans le milieu s'écrit :

$$P_V(\mathbf{r}, t) = \mu_a(\mathbf{r})\Phi_r(\mathbf{r}, t) \quad (\text{I.7})$$

où μ_a est le coefficient d'absorption du milieu.

Le problème direct photoacoustique se décompose donc en trois étapes indépendantes :

- A partir des données optiques du problème (propriétés du milieu et illumination), on déduit les sources thermiques liées à l'absorption : P_V .
- La connaissance des sources et des propriétés thermiques du milieu permet de résoudre l'équation (I.5) et de déterminer le champ de température.
- On obtient finalement le champ acoustique en résolvant l'équation d'onde (I.6), dont le terme source se déduit du champ de température.

I.3.3 Régimes de confinement

Dans cette section sont discutés différents régimes de génération photoacoustique en fonction des paramètres d'illumination et des paramètres du milieu. Ils permettent de simplifier la résolution du système général d'équations de la photoacoustique dans les liquides.

On considère une inclusion absorbante en volume qui émet des ondes photoacoustiques par absorption d'une impulsion lumineuse. Soit D_a la dimension caractéristique de la zone absorbante, τ_p la durée caractéristique associée à l'illumination et $\chi = \frac{\kappa}{\rho_0 c_p}$ le coefficient de diffusion thermique dans le milieu considéré ($\sim 1.4 \times 10^{-7} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$ dans les tissus et dans l'eau).

Régime de confinement thermique.

On parle de confinement thermique quand la température n'a pas le temps de diffuser de façon significative à l'échelle de la zone absorbante pendant la durée τ_p de l'impulsion lumineuse, c'est à dire quand

$$\tau_p \ll \tau_{th} = \frac{D_a^2}{\chi} \quad (\text{I.8})$$

En d'autres termes, la phase d'absorption de la lumière est temporellement découplée de la phase de diffusion de la température. Dans ce cas, pendant la phase d'absorption de la lumière, on peut écrire $\frac{\partial T}{\partial t}(\mathbf{r}, t) = \frac{P_V(\mathbf{r}, t)}{\rho_0 c_p}$, et l'équation (I.6) peut s'écrire directement en fonction de la puissance absorbée :

$$\Delta p(\mathbf{r}, t) - \frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2}(\mathbf{r}, t) = -\frac{\Gamma}{c_s^2} \frac{\partial P_V}{\partial t}(\mathbf{r}, t) \quad (\text{I.9})$$

où on a introduit le coefficient de Grüneisen (sans dimension) défini par $\Gamma = \frac{\beta_0 c_s^2}{c_p}$. Cette formulation montre qu'en régime de confinement thermique, la génération photoacoustique ne dépend que de trois paramètres physiques du milieu : la vitesse du son c_s , le coefficient de Grüneisen Γ et le coefficient d'absorption optique à travers la puissance absorbée.

Régime de confinement de contraintes.

On parle de confinement de contraintes quand les contraintes créées par l'illumination n'ont pas le temps de se propager à l'échelle de la zone d'absorption pendant la durée τ_p de l'illumination :

$$\tau_p \ll \tau_{ac} = \frac{D_a}{c_s} \quad (\text{I.10})$$

Pour les fluides ou tissus assimilables à de l'eau, les ordres de grandeurs indiquent que le régime de confinement de contraintes implique le régime de confinement thermique (on a $\tau_{ac} \ll \tau_{th}$ pour des zones absorbantes de dimensions $D_a \gg 10^{-10}$ m, ce qui est toujours le cas en imagerie photoacoustique. Ainsi, en régime de confinement de contraintes :

$$\tau_p \ll \tau_{ac} = \frac{D_a}{c_s} \ll \tau_{th} = \frac{D_a^2}{\chi} \quad (\text{I.11})$$

Dans le régime de confinement de contraintes, la durée de l'impulsion lumineuse n'apparaît pas dans le problème. En raisonnant sur les dimensions, on constate que la seule unité de fréquence ν_{PA} qui apparaît dans le problème pour les signaux photoacoustiques est donnée par

$$\nu_{PA} = \frac{c_s}{D_a} \quad (\text{I.12})$$

De façon plus générale, dans le cas d'un milieu avec plusieurs dimensions caractéristiques pour l'absorption optique, la gamme des fréquences ultrasonores émises est donnée par la gamme des fréquences spatiales des propriétés d'absorption multipliée par la vitesse du son dans le milieu. Le forme exacte du spectre émis par un objet dépend fortement de sa dimensionnalité (1D, 2D ou 3D), comme l'a montré G. Diebold au début des années 1990 [Diebold et al., 1990, 1991]. On illustre ci-après le cas 3D de la boule uniformément absorbante.

I.3.4 Formulation en condition initiale

On suppose vérifiés les régimes de confinement thermiques et de contraintes. Soit la densité d'énergie absorbée :

$$E_V(\mathbf{r}) = \int P_V(\mathbf{r}, t) dt \quad (\text{I.13})$$

Dans ces conditions de confinement, on peut écrire pour le problème photoacoustique $P_V(\mathbf{r}, t) = E_V(\mathbf{r})\delta(t) = \mu_a(\mathbf{r})\Phi(\mathbf{r})\delta(t)$. Dans ce cas, l'équation photoacoustique s'écrit :

$$\Delta p(\mathbf{r}, t) - \frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2}(\mathbf{r}, t) = -\frac{\Gamma}{c_s^2} E_V(\mathbf{r}) \frac{d\delta(t)}{dt} \quad (\text{I.14})$$

Finalement, on peut montrer que le problème avec terme source décrit par l'équation (I.14) est équivalent à un problème de propagation sans terme source, mais avec conditions initiales. Le système initialement au repos est décrit par :

$$\Delta p(\mathbf{r}, t) - \frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2}(\mathbf{r}, t) = 0 \quad \forall \mathbf{r}, t > 0 \quad (\text{I.15a})$$

$$p(\mathbf{r}, t = 0) = p_0(\mathbf{r}) = \Gamma E_V(\mathbf{r}) = \Gamma \mu_a(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}) \quad \forall \mathbf{r} \quad (\text{I.15b})$$

$$\frac{\partial p}{\partial t}(\mathbf{r}, t = 0) = 0 \quad \forall \mathbf{r} \quad (\text{I.15c})$$

En d'autres termes, les signaux photoacoustiques en régime de confinement de contraintes correspondent à la relaxation en régime libre d'une surpression initiale proportionnelle à la répartition de densité volumique d'énergie absorbée (le coefficient de proportionnalité étant le coefficient de Grüneisen).

Quasiment toutes les techniques d'imagerie photoacoustique dans les tissus biologiques reposent sur la formulation ci-dessus. L'établissement de cette formulation a supposé un absorbeur unique de dimension D_a suffisamment grande pour être en régime de confinement de contraintes. Pour une impulsion lumineuse de durée typique de l'ordre de la nanoseconde le régime de confinement de contraintes et donc celui de confinement thermique sont atteints lorsque la zone d'absorption a une dimension caractéristique $D_a \gg 1 \mu\text{m}$.

Notons dès à présent que le chapitre V mettra en oeuvre une résolution du problème photoacoustique dans le cas particulier d'une nanoparticule unique pour lequel le régime de confinement de contraintes n'est pas vérifié.

I.4 Résolution du problème photoacoustique

I.4.1 Solutions générales des équations linéaires

Dans le cas général de la génération d'onde photoacoustique le problème est décrit par le système d'équations fondamentales, de diffusion (I.5) et d'onde (I.6). Pour résoudre un problème d'acoustique avec source, on peut utiliser le formalisme des fonctions de Green, où la fonction de Green est définie comme la réponse à une source impulsionnelle spatiale et temporelle dans l'équation d'onde :

$$\Delta G(\mathbf{r}, t | \mathbf{r}', t') - \frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 G}{\partial t^2}(\mathbf{r}, t | \mathbf{r}', t') = -\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}')\delta(t - t') \quad (\text{I.16})$$

En espace libre 3D la solution de Green s'écrit alors :

$$G(\mathbf{r}, t | \mathbf{r}', t') = \frac{\delta\left(t - t' - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s}\right)}{4\pi\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \quad (\text{I.17})$$

Par convolution des sources de température avec la fonction de Green précédente on obtient alors la solution du système d'équations générales de la photoacoustique :

$$p(\mathbf{r}, t) = \rho_0 \beta_0 \iiint_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{1}{4\pi\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \frac{\partial^2 T}{\partial t^2}\left(\mathbf{r}', t - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s}\right) d^3\mathbf{r}' \quad (\text{I.18})$$

Cette expression analytique est complexe et n'est pas calculable de manière générale. Il est à noter que dans l'intégrale le champ de température T est lui-même solution au préalable de l'équation de diffusion avec les termes sources de chaleur, et dans le cas général, avec des distributions quelconques d'absorption dans l'espace, ses solutions ne sont pas non plus triviales.

La première simplification apportée à la résolution du problème photoacoustique a été discutée précédemment. Lorsque les paramètres du problème photoacoustique dans l'eau conduisent au régime de confinement thermique on obtient alors pour le décrire l'équation (I.9), dont la solution générale est la suivante :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{\Gamma}{c_s^2} \iiint_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{1}{4\pi \|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \frac{\partial P_V}{\partial t} \left(\mathbf{r}', t - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s} \right) d^3 \mathbf{r}' \quad (\text{I.19})$$

Dans le cas où le régime de confinement des contraintes s'applique au problème c'est l'équation d'onde homogène avec conditions initiales (Eq. (I.15)) qui s'applique et sa solution s'écrit alors :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{c_s^2} \frac{\partial}{\partial t} \left[\iiint_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{p_0(\mathbf{r}')}{4\pi \|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \delta \left(t - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s} \right) d^3 \mathbf{r}' \right] \quad (\text{I.20})$$

Cette dernière expression du champ de pression photoacoustique, en régime de confinement de contraintes, n'est pas pour autant forcément soluble, la distribution de l'absorption optique $\mu_a(\mathbf{r})$ en volume pouvant être complexe ainsi que les variations spatiales de la fluence optique locale $\Phi(\mathbf{r})$.

I.4.2 Sources à symétrie sphérique en confinement de contraintes

On s'intéresse ici au cas de la distribution de sources à symétrie sphérique, dans le cadre du régime de confinement de contraintes. La solution de ce problème permet de comprendre qualitativement de nombreuses situations rencontrées en imagerie photoacoustique.

Solution générale

Pour une répartition initiale de pression donnée par la fonction radiale $p_0(r)$, on montre (cf. Annexe A) que la solution du problème à symétrie sphérique en confinement de contraintes s'écrit :

$$p(r, t) = \frac{(r + c_s t)}{2r} p_0^c(r + c_s t) + \frac{(r - c_s t)}{2r} p_0^c(r - c_s t) \quad (\text{I.21})$$

où $p_0^c(x)$ est la fonction définie sur $[-\infty; +\infty]$ par prolongement pair de la fonction radiale $p_0(r)$. La forme d'onde obtenue dans l'équation (I.21) est dépendante de la distribution spatiale de la surpression initiale représentée par p_0 . Elle est constituée de la superposition de

deux ondes propagatives : le premier terme représentant une onde convergente et le second une onde divergente.

Quelle que soit la distribution d'absorption à symétrie sphérique (boule uniformément absorbante, boule avec profil d'absorption gaussien, coque absorbante, etc...), cette distribution est bornée et son rayon maximum est $\frac{D_a}{2}$. p_0^c est alors nulle en dehors de ce domaine :

$$p_0^c(x) = 0 \quad \forall x \notin \left[-\frac{D_a}{2}, \frac{D_a}{2} \right] \quad (\text{I.22})$$

On remarque alors : $\forall t \in \mathbb{R}^+, \forall \|\mathbf{r}\| > \frac{D_a}{2} \Rightarrow p_0(r + c_s t) = 0$. En d'autres termes, à l'extérieur de la distribution d'absorption, l'onde convergente de l'équation (I.21) s'annule et seule demeure l'onde divergente dans l'expression de la pression, c'est à dire le deuxième terme.

Cas de la boule uniformément absorbante

Un exemple usuellement donné dans les publications photoacoustiques est celui de la boule uniformément absorbante. Il s'agit en effet de la modélisation la plus simple d'une distribution sphérique d'absorption mais dont les résultats permettent de donner des ordres de grandeur dans le cas de manipulations expérimentales avec des distributions d'absorption plus complexes et sans symétrie particulière.

On considère une boule de diamètre D_a et une impulsion lumineuse de durée τ_p de l'ordre de la nanoseconde. La sphère est considérée uniformément peu absorbante, ce qui signifie que le coefficient d'absorption μ_a est indépendant de la variable d'espace, et en outre est suffisamment petit relativement à $\frac{1}{D_a}$ pour que la fluence lumineuse due à l'impulsion laser soit spatialement constante : $\Phi(r) = \Phi_0$. On peut conclure de ces hypothèses que la densité d'énergie absorbée, $E_V = \mu_a \Phi_0$, est uniforme spatialement dans la sphère.

Par souci de simplification également, on considère que le milieu environnant la sphère est non-absorbant. Il en résulte à partir de l'équation (I.21) l'expression de la pression générée en un point de l'espace hors de la sphère :

$$p(r, t) = \frac{p_0}{2r}(r - c_s t) \quad \forall (r - c_s t) \in \left[-\frac{D_a}{2}, \frac{D_a}{2} \right] \quad (\text{I.23})$$

Ces variations de pression produisent un "N" caractéristique bien connu des photoacousticiens, cette forme d'onde issue de la boule faisant office de référence commune et d'exemple usuel de génération photoacoustique par un volume absorbant. La figure I.3 montre ce signal photoacoustique pour un diamètre de la boule de 1 mm et dans le cas d'une densité d'énergie absorbée $E_V = 5 \text{ kJ.m}^{-3}$ (ce qui correspond à une fluence lumineuse $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$ et un coefficient d'absorption $\mu_a = 1 \text{ cm}^{-1}$). La pression générée a été tracée en fonction du temps retardé $t_r = t - \frac{\|\mathbf{r}\|}{c_s}$ et la largeur temporelle Δt de ce signal est liée à la taille de la boule.

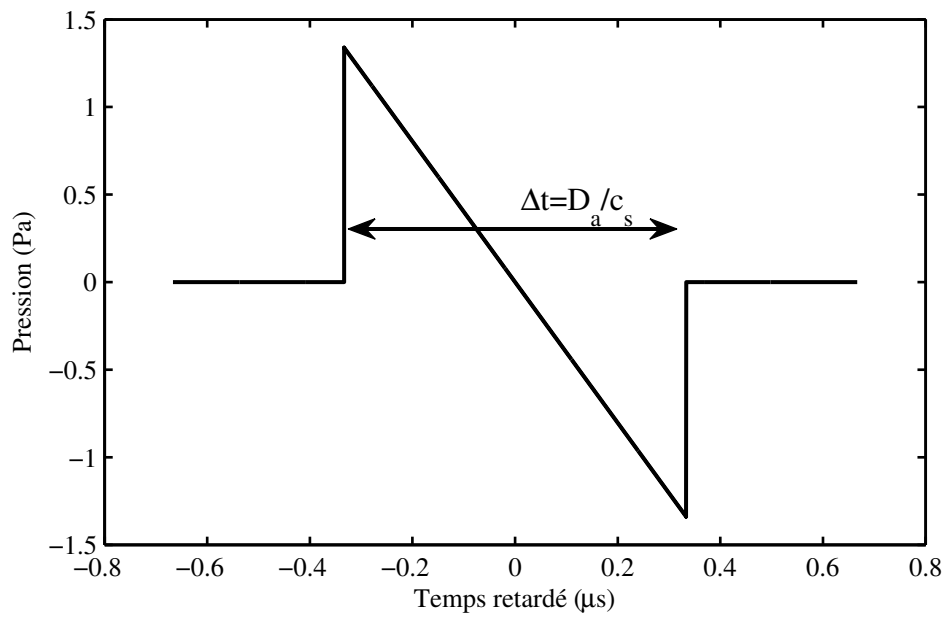


Figure I.3 – Signal photoacoustique généré par une boule absorbante de diamètre 1 mm et détecté à $r = 10$ cm. Le milieu considéré est aqueux ($c_s = 1500 \text{ m.s}^{-1}$).

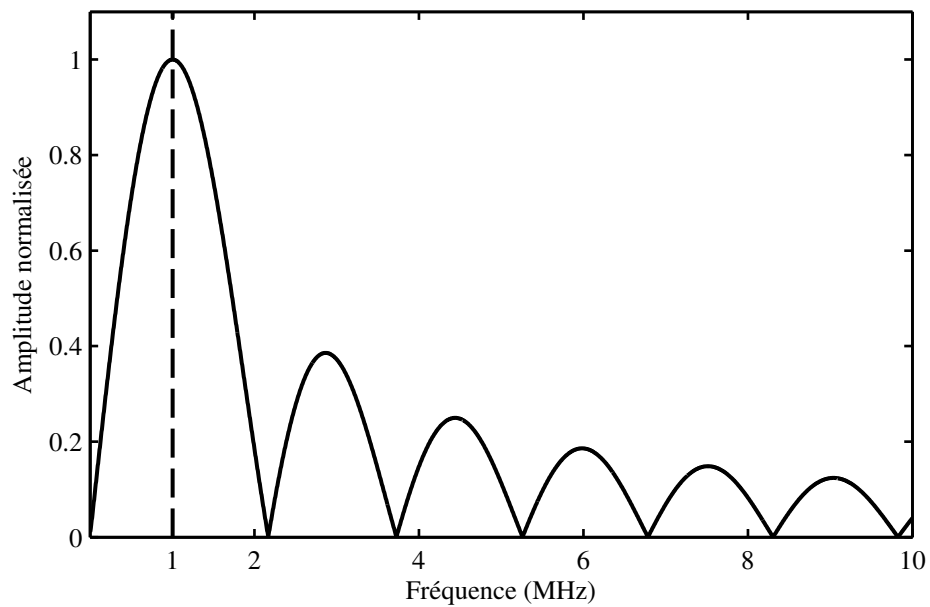


Figure I.4 – Spectre du signal photoacoustique généré par la boule absorbante de diamètre 1 mm et détecté à $r = 10$ cm. Le milieu considéré est aqueux ($c_s = 1500 \text{ m.s}^{-1}$).

Le contenu fréquentiel du signal est obtenu par transformée de Fourier :

$$\begin{aligned}\tilde{p}(r, \nu) &= \frac{p_0}{2r} \int_{\frac{r-D_a/2}{c_s}}^{\frac{r+D_a/2}{c_s}} (r - c_s t) e^{-2i\pi\nu t} dt \\ \tilde{p}(r, \hat{q}) &= \frac{ip_0 D_a^2}{4rc_s} e^{-i\hat{q} \frac{2r}{D_a}} \left[\frac{\sin(\hat{q})}{\hat{q}^2} - \frac{\cos(\hat{q})}{\hat{q}} \right]\end{aligned}\quad (\text{I.24})$$

où $\hat{q} = \frac{\pi\nu D_a}{c_s}$. La figure I.4 trace le spectre en fréquence du signal de pression photoacoustique avec une fréquence maximale pour le lobe principal de $\nu_{max} \sim 1$ MHz. La formule analytique de cette fréquence maximum passe par la recherche d'extremum de la fonction (I.24). Ces extrema sont alors donnés par tous les \hat{q} solution de l'équation :

$$\tan(\hat{q}) = \frac{-2\hat{q}}{\hat{q}^2 - 2} \quad (\text{I.25})$$

Comme discuté précédemment, on retrouve que les deux seuls paramètres physiques intervenant pour définir ν_{max} sont c_s , la vitesse du son, et D_a , la taille du volume. La formule (I.12) nous donne pour ce problème photoacoustique une fréquence caractéristique de $\nu_{PA} = 1.5$ MHz ce qui représente une légère surestimation de la fréquence maximale. Cette formule simple reste de manière générale une approximation acceptable pour de nombreuses applications. Elle permet une estimation rapide en ordre de grandeur des fréquences attendues, en comparaison du travail analytique effectué pour aboutir à ν_{max} , d'autant plus que dans le cas d'une distribution quelconque d'absorption ce calcul peut s'avérer impossible.

I.4.3 Modèle de l'absorbeur ponctuel

On a discuté précédemment des régimes confinés pour lesquels la grande taille des zones d'absorption, relativement à la durée de l'impulsion lumineuse, permettait de s'affranchir du problème en température et également de simplifier considérablement le problème acoustique. Le cas particulier de la distribution d'absorption à symétrie sphérique avec l'exemple de la boule uniformément absorbante a permis une visualisation d'un signal de pression typique obtenu et une estimation des amplitudes générées, pour des paramètres du problème arbitrairement posés mais en lien avec les ordres de grandeur expérimentaux classiques.

Dans la présente section est abordée la problématique inverse, lorsque la zone absorbante est de petite taille et ne respecte ni la condition de confinement de contraintes ni a priori la condition de confinement thermique. On considère plus particulièrement le modèle de l'absorbeur ponctuel [Calasso et al., 2001], zone absorbante de taille infinitésimale. On considère un objet absorbant ponctuel placé dans un milieu transparent dont les propriétés mécaniques et thermiques sont celles de l'eau. Dans ce cas l'impulsion lumineuse absorbée crée une source de chaleur qui diffuse immédiatement dans son environnement. L'absorbeur étant un point, c'est en fait dans le milieu aqueux environnant, diffusant la chaleur, que se produit la génération photoacoustique.

Comme ce problème ne satisfait plus les conditions de confinement il faut à priori revenir au système d'équations d'onde I.6 et de diffusion I.5 pour le décrire. La zone d'absorption

étant ponctuelle le champ de température se déduit directement de la fonction de Green de l'équation de la chaleur :

$$T(\mathbf{r}, t) = \frac{E_{abs}}{\rho c_p} \frac{e^{-\|\mathbf{r}\|^2/4\chi t}}{(4\pi\chi t)^{3/2}} \quad (\text{I.26})$$

où E_{abs} est l'énergie absorbée².

Dans ce modèle où la température n'est pas confinée, une résolution analytique exacte du problème photoacoustique est complexe [Calasso et al., 2001] : le champ de pression s'obtient par convolution du champ de température alors pris comme source selon l'approche des fonctions de Green.

L'absorption de l'impulsion lumineuse par l'absorbeur ponctuel crée une source de chaleur qui diffuse dans l'environnement, caractérisé par sa diffusivité χ . En un temps quelconque t la chaleur a diffusé sur une distance caractéristique $r = \sqrt{\chi t}$ et dans le même temps le son produit parcourt $r' = c_s t$. Pour que ces deux distances soient égales, c'est à dire pour que le son se propage sur une distance équivalente à la diffusion de la température, il faut un temps caractéristique χ/c^2 . Dans l'eau ce temps vaut environ 60 fs, ce qui correspond à une distance de propagation acoustique de 100 pm.

Ainsi comme $\tau_p \gg \chi/c^2$ pour les impulsions laser nanosecondes considérées ici, l'expression complexe de la pression peut se simplifier (voir annexe A) et on obtient le champ de pression suivant, qui est celui correspondant à la condition de confinement thermique :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{E_{abs}\beta_0}{4\pi\|\mathbf{r}\|c_p\tau_p^2} \frac{d}{d\hat{\tau}} f(\hat{\tau}) \quad (\text{I.27})$$

où $\hat{\tau}$ est une grandeur adimensionnée s'écrivant $\hat{\tau} = \frac{t - \|\mathbf{r}\|/c_s}{\tau_p}$. La fonction $f(\hat{\tau})$ est également adimensionnée, elle représente l'évolution temporelle de l'impulsion lumineuse qui ne peut plus être assimilée à un dirac dans ce cas, mais est alors une fonction de largeur temporelle τ_p finie. Elle vérifie par définition la propriété suivante :

$$\int f(u) du = 1 \quad (\text{I.28})$$

Dans ce problème la puissance absorbée s'écrit alors à partir de la fonction f : $P_{abs}(t) = \frac{E_{abs}}{\tau_p} f\left(\frac{t}{\tau_p}\right)$. Le champ de pression (I.27) obtenu avec un absorbeur ponctuel est représenté sur la figure I.5. Ce signal a été obtenu pour une impulsion lumineuse de profil temporel gaussien :

$$f\left(\frac{t}{\tau_p}\right) = \frac{2\sqrt{\ln(2)}}{\sqrt{\pi}} e^{-4\ln(2)t^2/\tau_p^2} \quad (\text{I.29})$$

où τ_p est la largeur à mi-hauteur. On peut vérifier aisément que $\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{\tau_p} f\left(\frac{t}{\tau_p}\right) dt = 1$. On a considéré pour réaliser cette figure que l'absorbeur ponctuel a la même absorption qu'une nanosphère d'or de diamètre 40 nm : $E_{abs} = \sigma_a \Phi_0$, où la section efficace d'absorption est $\sigma_a = 3.3 \times 10^{-15} \text{ m}^2$, et la fluence $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$.

2. Ne pas confondre E_{abs} : l'énergie absorbée, et E_V : la densité volumique d'énergie absorbée. De même P_{abs} est la puissance absorbée et P_V la densité volumique de puissance absorbée.

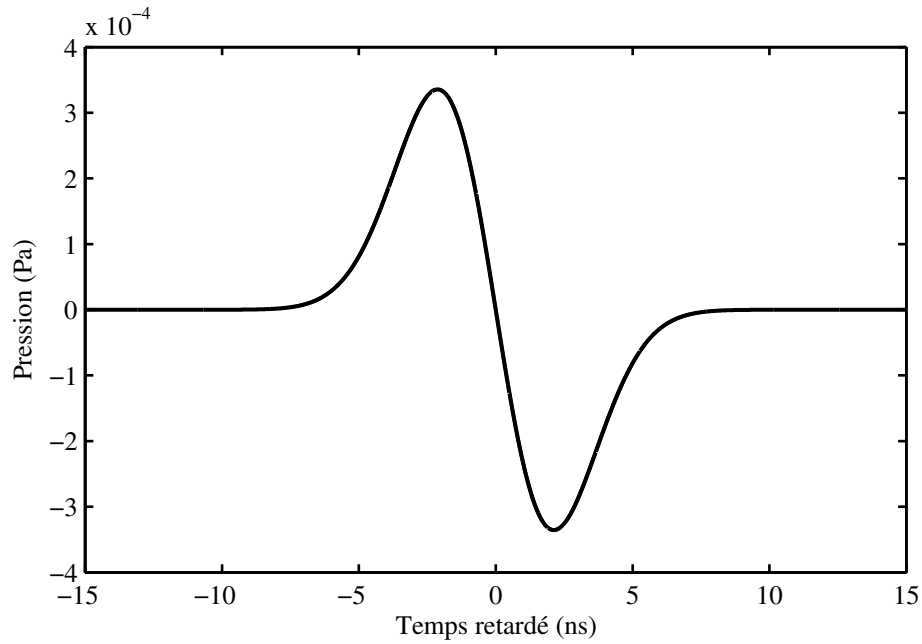


Figure I.5 – Signal de pression photoacoustique généré par un absorbeur ponctuel dans l'eau éclairé par une impulsion laser gaussienne de durée $\tau_p = 5$ ns (largeur à mi-hauteur). Energie absorbée 150 fJ et détection à $r = 10$ cm.

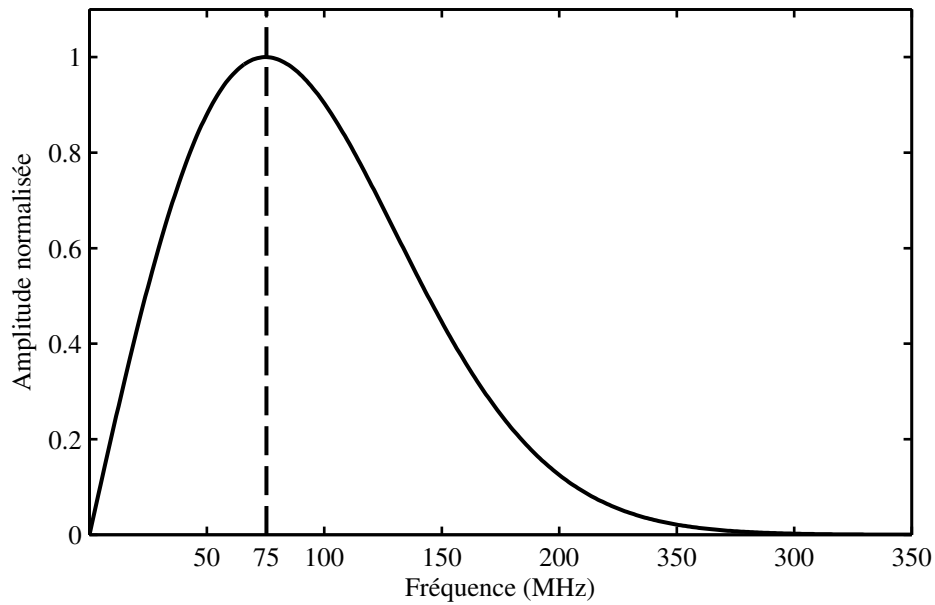


Figure I.6 – Spectre du signal de pression photoacoustique généré par un absorbeur ponctuel dans l'eau, éclairé par une impulsion laser gaussienne de durée $\tau_p = 5$ ns (largeur à mi-hauteur), et détecté à $r = 10$ cm. L'énergie absorbée est $E_{abs} = 150$ fJ.

Intéressons-nous maintenant au contenu fréquentiel de ce signal photoacoustique, avec tout d'abord une analogie avec le résultat obtenu pour la boule absorbante. Le signal de l'absorbeur

ponctuel est la dérivée d'une gaussienne, ce qui lui donne une forme bipolaire, similaire à celle obtenue pour la boule. Considérons pour s'en convaincre une boule absorbante, pour laquelle le signal de pression photoacoustique est donné par l'équation (I.23). Quand $D_a \rightarrow 0$ ce signal devient équivalent à : $\frac{d}{dt}\delta(t)$. Dans ce cas de figure cela correspond à la génération par un absorbeur ponctuel sous une impulsion dirac. Le signal émis par l'absorbeur ponctuel illuminé par une impulsion de durée τ_p peut alors s'écrire : $p \sim f(\hat{\tau}) * \frac{d}{dt}\delta(t) = \frac{d}{d\hat{\tau}}f(\hat{\tau})$. On retrouve la forme du signal donné dans l'équation (I.27) : le modèle de l'absorbeur ponctuel peut ainsi être vu par analogie comme le cas particulier d'une boule absorbante de taille tendant vers 0.

Le contenu fréquentiel du signal est obtenu assez aisément considérant la fonction gaussienne (I.29) représentant l'impulsion lumineuse. La transformée de Fourier donne :

$$\tilde{p}(\mathbf{r}, \nu) = \frac{i\nu E_{abs}\beta_0}{2rc_p} e^{-2i\pi\nu \frac{r}{c_s}} e^{-\frac{\pi^2 \tau_p^2 \nu^2}{4ln(2)}} \quad (\text{I.30})$$

La figure I.6 montre le spectre du signal photoacoustique ainsi obtenu. Le calcul de la fréquence pour l'amplitude spectrale maximale donne :

$$\nu_{max} = \frac{\sqrt{2\ln 2}}{\pi} \frac{1}{\tau_p} \sim 0.37 \times \frac{1}{\tau_p} \quad (\text{I.31})$$

Dans les conditions posées pour cet exemple on obtient alors : $\nu_{max} = 75$ MHz. Cette fréquence est dictée par la durée de l'impulsion lumineuse, qui est de l'ordre de la nanoseconde (ici gaussienne de largeur à mi-hauteur 5 ns). À l'inverse, la fréquence maximum du spectre photoacoustique de la boule homogène pour la même illumination est dictée par la taille de la zone absorbante. Ces deux résultats représentent deux extrêmes dans la génération photoacoustique : le régime de confinement pour les volumes absorbants de taille $D_a \gg 1 \mu\text{m}$, et le régime d'impulsion longue pour le modèle d'absorption ponctuel.

I.4.4 Non-linéarité d'origine thermoélastique

Pour que le problème photoacoustique décrit dans les sections précédentes soit un problème linéaire, il faut que les paramètres physiques dans les différentes équations soient constants. Or il s'avère que l'élévation de température créée par l'illumination laser peut conduire à des changements de propriétés thermodynamiques pendant l'illumination. Diebold a proposé une prise en compte de ce phénomène dans le cadre du modèle d'absorbeur ponctuel [Calasso et al., 2001]. En effet, dans ce cas l'absorption de l'énergie lumineuse en un point conduit à une densité d'énergie très forte au voisinage immédiat et donc à une hausse de température qui peut s'avérer non négligeable.

Pour illustrer ce propos, considérons la nanosphère d'or de petite taille évoquée précédemment (diamètre 40 nm), sous une fluence incidente de $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$, ce qui donne une énergie absorbée $E_{abs} = 150 \text{ fJ}$. Si on néglige les pertes par diffusion thermique la température atteinte est alors :

$$T = \frac{E_{abs}}{\rho_{part} \cdot c_{p,part} \cdot (Volume)} \sim 1800^\circ\text{C} \quad (\text{I.32})$$

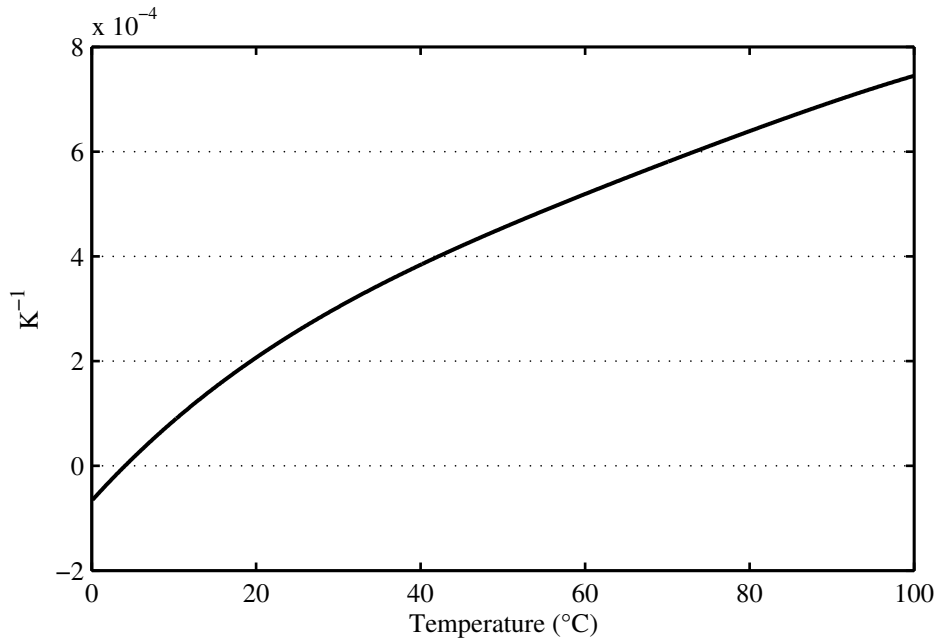


Figure I.7 – Evolution du coefficient β de l'eau en fonction de la température sur la gamme $[0.1-100^{\circ}\text{C}]$.

Dans le modèle de l'absorbeur ponctuel, il n'est certes pas possible de négliger la diffusion dans l'eau, mais il n'en demeure pas moins que les hausses locales de température au voisinage immédiat de l'absorbeur ponctuel peuvent s'avérer suffisamment fortes (cf. résultats du chapitre V) pour remettre en question l'hypothèse d'invariance des paramètres physiques. Il convient alors de s'interroger sur les variations en température des différents paramètres thermodynamiques du problème dans l'eau.

Les variations en température de la densité volumique ρ de l'eau sont données dans la littérature sur la gamme $[0.1-100^{\circ}\text{C}]$ [Lide, 2007]. La densité y est maximum à 4°C (1000 kg.m^{-3}) et minimum à 100°C (9584 kg.m^{-3}) mais l'écart relatif entre ces deux valeurs n'est que de 4.2%.

Le coefficient de dilatation thermique isobare se définit quant à lui par rapport aux variations de densité en température :

$$\beta = \frac{-1}{\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial T} \right)_p \quad (\text{I.33})$$

En utilisant les données de la densité ρ dans l'eau tabulées en température sur le domaine $[0.1-100^{\circ}\text{C}]$, on obtient la figure I.7 qui représente les variations en température de β . Bien que la densité en valeur absolue ne varie que très peu, ses variations relatives au travers du coefficient β présentent une évolution conséquente sur la gamme considérée. Quelques propriétés fondamentales de ces variations de β méritent d'être soulignées :

- point remarquable : le coefficient β s'annule aux alentours de 4°C
- changement de signe : le coefficient β est négatif sur la gamme $[0.1-4^{\circ}\text{C}]$ et positif sur $[4-100^{\circ}\text{C}]$, le changement s'opérant logiquement à la densité maximum dans l'eau.
- forte évolution : de 20°C à 100°C la valeur de β est multipliée par un facteur 3.5 environ.

Ces propriétés remarquables peuvent avoir des conséquences sur la génération photoacoustique au travers de l'implication de $\beta = \beta(T)$ dans l'équation d'onde (I.6). Déjà lorsque la température du milieu aqueux à imager se situe notamment aux alentours de $4^\circ C$ le signal obtenu est très faible ou même inexistant (perdu dans le bruit). Ce point est bien connu de la communauté photoacoustique et a déjà été mis en évidence expérimentalement il y a des années, dans le contexte de l'étude de l'émission acoustique dans l'eau par l'absorption de protons de haute énergie [Hunter et al., 1981].

Dans le cas de l'absorbeur ponctuel, c'est la forte évolution dynamique du coefficient $\beta(T)$ qui conduit alors à revoir l'approche linéaire des équations du problème. En linéarisant au premier ordre la dépendance du coefficient β avec la température, i.e. $\beta(T) = \beta_0 + \beta_1(T - T_0)$, Calasso et al. [2001] ont établi analytiquement une solution non-linéaire au cas de l'absorbeur ponctuel, en régime d'impulsion longue ($\tau_p \gg \chi/c_s^2$) :

$$p(r, t) = p_L(r, t) + p_{NL}(r, t) \quad (\text{I.34})$$

où les termes p_L (contribution linéaire) et p_{NL} sont donnés par les équations suivantes :

$$p_L(r, t) = \frac{1}{4\pi r} \frac{\beta_0}{c_p \tau_p^2} E_{abs} \frac{d}{d\hat{\tau}} f(\hat{\tau}) \quad (\text{I.35})$$

$$p_{NL}(r, t) = \frac{1}{4\pi r} \frac{\beta_1}{c_p^2 \chi^{3/2} \tau_p^{7/2} \rho_0} E_{abs}^2 \left[\frac{(\ln(2))^{3/4}}{8\pi^2} \frac{\partial^2}{\partial \hat{\tau}^2} \int_0^\infty \frac{\text{erf}(s/\sqrt{2})}{s^{3/2}} e^{-(s^2/2 - 4\sqrt{\ln(2)} s \hat{\tau} + 8\ln(2) \hat{\tau}^2)} ds \right] \quad (\text{I.36})$$

où la fonction $\text{erf}(x)$ est la fonction d'erreur de Gauss. Le terme p_{NL} correspond à la contribution au signal photoacoustique des non-linéarités d'origine thermoélastique, et varie quadratiquement avec l'énergie absorbée.

Remarque : Les calculs effectués par Calasso et al. [2001] sont basés sur l'équation photoacoustique 5.1 du chapitre 5 de Laser Optoacoustics [Gusev and Karabutov, 1993]. Comme détaillé dans l'annexe A, cette équation diffère de l'équation (A.18) que nous avons établie, par la position du terme $\beta(T)$ dans la dérivée partielle en temps. Les calculs effectués dans l'annexe A, dans le régime de linéarisation $\beta(T) = \beta_0 + \beta_1(T - T_0)$, montrent qu'il suffit de remplacer β_1 dans l'expression obtenue par Calasso et al. [2001] par $\frac{\beta_1}{2}$ pour obtenir la solution à notre équation (A.18). De plus, une seconde coquille s'est glissée dans l'équation (19) de Calasso et al. [2001] : le facteur 2χ dans l'exponentielle doit être remplacé par 4χ , ce qui conduit à devoir multiplier l'expression (25) de la pression non-linéaire dans Calasso et al. [2001] par un facteur $2^{3/2}$. L'expression I.36 prend en compte ces deux erreurs, en multipliant l'expression dans Calasso et al. [2001] par un facteur $2^{3/2}/2 = \sqrt{2}$.

La figure I.8 montre cette contribution non-linéaire sur le signal photoacoustique généré. L'énergie absorbée considérée pour tracer ce signal est de $E_{abs} = 150$ fJ et la température de $T = 20^\circ C$. On remarque en comparant ce cas avec la courbe de pression linéaire (Fig. I.5) que

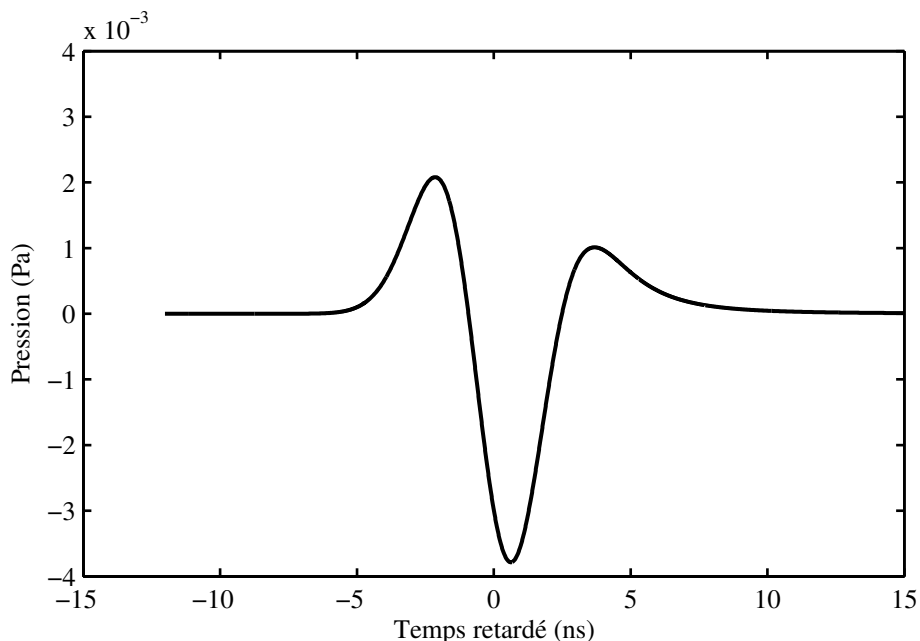


Figure I.8 – Contribution non-linéaire au signal photoacoustique généré par l'absorbeur ponctuel. Pour une impulsion de durée $\tau_p = 5$ ns, une température $T = 20^\circ\text{C}$ et une énergie absorbée $E_{abs} = 150$ fJ. Le signal est établi à une distance $r = 10$ cm.

la contribution non-linéaire, non seulement n'est pas négligeable mais est en plus d'amplitude approximativement un ordre de grandeur au dessus de la contribution linéaire.

Précisons que dans l'approche développée ici de la génération photoacoustique non-linéaire par un absorbeur ponctuel, la source de la non-linéarité est uniquement d'origine thermoélastique, c'est à dire due aux variations du coefficient β en température. Il existe dans la littérature des références à une génération photoacoustique non-linéaire mais dont les causes ne sont pas liées simplement à la présence d'un champ de température très piqué : cavitation autour des nanoparticules, saturation de l'absorption, agrégation de nanoparticules. Ces points seront décrits plus en détail dans le chapitre III.

Tout comme le coefficient de dilatation thermique, les autres paramètres thermodynamiques du problème évoluent également en fonction de la température. Il convient alors de mesurer leurs variations relatives les uns par rapport aux autres. Dans le cas de la vitesse du son adiabatique c_s , notamment, ces variations sont décrites dans diverses publications. On trouve ainsi dans [Bilaniuk and Wong, 1993] un modèle descriptif basé sur une régression sur un polynôme d'ordre 5 dans la gamme de température $[0-100^\circ\text{C}]$. Quant à la capacité thermique isobare c_p dans l'eau, elle a été déterminée dans cette gamme de température également [Lide, 2007]. A partir de ces trois coefficients est tiré le coefficient de Gruneisen, d'importance cruciale dans la génération photoacoustique (Eqs. (I.15)).

La figure I.9 montre les évolutions du coefficient de Gruneisen en température en fonction des trois coefficients thermodynamiques qui le composent. Deux courbes sont présentées : l'une avec c_p et c_s fixés et l'autre où les trois paramètres varient en température. On remarque une

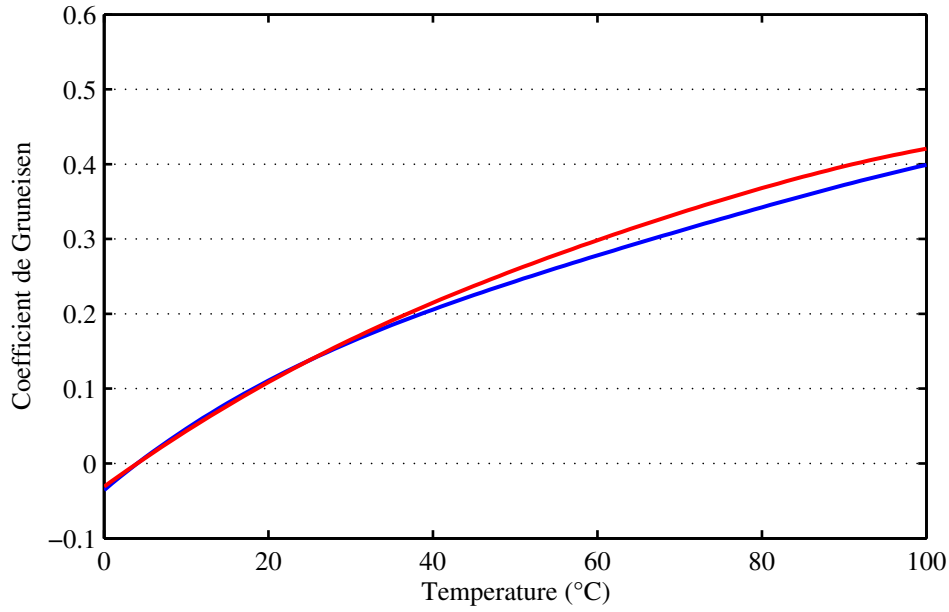


Figure 1.9 – Dépendance en température du coefficient de Gruneisen $\Gamma = \frac{\beta c_s^2}{c_p}$. Courbe en rouge : en tenant compte des variations en température des trois constantes thermodynamiques c_p , β et c_s . Courbe en bleue : en tenant compte des variations de β uniquement et $c_p = 4200 \text{ J.K}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ et $c_s = 1500 \text{ m.s}^{-1}$

divergence légère entre les deux courbes au-delà de 40°C . L'écart relatif maximum entre les deux est d'un peu moins de 8%. C'est donc bien la dépendance en température du coefficient de dilatation qui prédomine sur la génération non-linéaire d'origine thermoélastique.

I.5 Agents de contraste pour l'imagerie photoacoustique

Bien que le corps humain (et plus largement les tissus biologiques) contienne nombre de substances chromophores capables d'absorber la lumière et d'agir elles-mêmes comme source de signal photoacoustique, il peut parfois être utile de recourir à des agents de contraste externes afin de suppléer ces sources endogènes. C'est de ces agents de contraste exogènes dont il est question dans cette section.

Ces composés exogènes sont choisis pour leur qualité d'absorption de la lumière avec un spectre bien défini et optimisé pour l'application recherchée, afin d'améliorer le contraste des images obtenues ou même d'ouvrir des nouvelles possibilités d'imagerie fonctionnelle. Afin de permettre une pénétration en profondeur de la lumière dans les tissus, on a vu que la longueur d'onde est souvent choisie dans la fenêtre optique [650-950 nm] car c'est dans cette gamme que les tissus et leurs chromophores naturels absorbent globalement le moins. Logiquement, la plupart des agents de contraste choisis pour l'imagerie photoacoustique ont donc des pics d'absorption dans ce domaine spectral.

Une grande variété d'agents de contraste existe en photoacoustique avec des spécifications propres. Ils se distinguent par leur spectre d'absorption évidemment, mais également leur

biocompatibilité, leur stabilité aux fortes puissances lumineuses, leur chimie de surface pour les rendre fonctionnalisable, etc... En définitive les deux qualités principales requises pour un bon agent de contraste pour l'imagerie photoacoustique sont :

1. Une forte absorption synonyme de génération photoacoustique intense
2. une sélectivité spectrale importante : $\sigma_a(\lambda)$, la section efficace d'absorption de la molécule ou particule, comporte un pic significatif de valeur à une longueur d'onde λ_{max} .

I.5.1 Les encres organiques

Une première grande catégorie d'agents de contraste comprend les "organic dyes", les encres organiques. Cette catégorie de composés regroupe des molécules organiques dont la très forte absorption optique est à l'origine d'un intense signal photoacoustique. On peut ainsi exalter le signal reçu des tissus biologiques, notamment leur perfusion sanguine lors d'une injection intraveineuse [Pilatou et al., 2003]

Les encres utilisées en routine pour l'imagerie de contraste sont dites biocompatibles [Luke et al., 2012]. La biocompatibilité est une notion plus forte que la non-toxicité. La toxicité désigne la disposition d'une substance à avoir un effet potentiellement néfaste et nuisible pour la santé voire même la survie d'un organisme. Une substance biocompatible, elle, est non seulement non-toxique pour l'organisme dans lequel elle est injectée mais elle va également être tolérée par cet organisme et elle n'en sera donc pas rejetée par l'ensemble du système immunitaire.

Parmi ces encres biocompatibles utilisées pour l'imagerie photoacoustique on trouve de manière non-exhaustive, l'Indocyanine Green (ICG), le bleu de méthylène, le bleu d'Evans ou encore la lymphazurin. Chacune possède un spectre avec un pic d'absorption qui lui est propre, ce qui permet d'exalter un fort signal photoacoustique lorsque l'illumination se fait à la bonne longueur d'onde. Ces encres sont typiquement des grandes molécules organiques contenant des cycles aromatiques, de taille de l'ordre du nanomètre. C'est la présence de ces cycles qui explique le spectre d'absorption piqué des encres. Leur petite taille au regard du vivant les rend aisément filtrables par les reins en cas d'injection à l'issue d'une procédure d'imagerie.

L'absorption d'une molécule est caractérisée par sa section efficace d'absorption σ_a . Afin de remonter à l'absorption macroscopique de la solution d'encre, μ_a , la connaissance de la concentration d'encre est nécessaire. On a alors :

$$\sigma_a = \frac{\mu_a}{N_a[ICG]} \quad (\text{I.37})$$

où N_a est la constante d'Avogadro, et $[ICG]$ la concentration volumique molaire.

La figure I.10 présente le spectre d'absorption dans l'eau distillée d'une de ces encres, l'ICG. On observe, pour des concentrations petites un pic de section efficace d'absorption vers $\lambda_{max} = 780 \text{ nm}$. Pour une concentration $C = 1 \times 10^{-8} \text{ mol.cm}^{-3} = 10 \text{ }\mu\text{M}$ la solution aqueuse d'ICG a alors, à cette longueur d'onde, une absorption $\mu_a \sim 2 \text{ cm}^{-1}$. Cette absorption est du même ordre de grandeur que celle de l'hémoglobine présentée figure I.1 dont la concentration moyenne dans le sang d'un male adulte est elle de $C \sim 150 \text{ g.L}^{-1} \sim 2 \times 10^{-6} \text{ mol.cm}^{-3}$. Le gros avantage de l'ICG en tant qu'agent de contraste par rapport à l'hémoglobine (lors

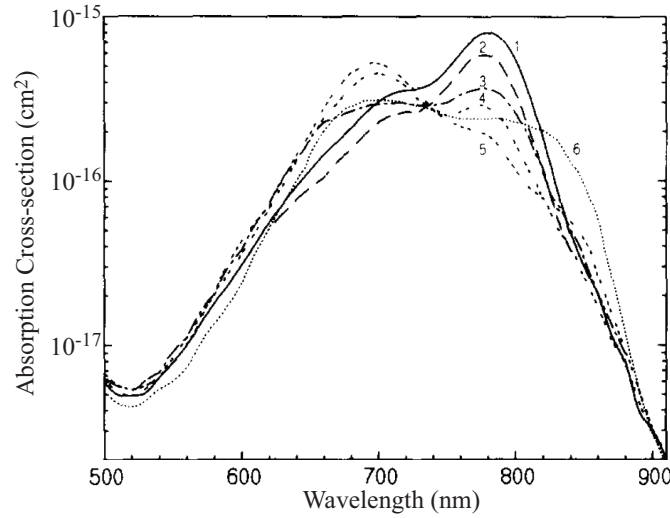


Figure I.10 – Spectre d'absorption optique de l'Indocyanin Green (ICG) dans l'eau distillée; figure tirée de [Philip *et al.*, 1996]. En première approximation σ_a ne doit pas dépendre de la concentration en ICG. Néanmoins du fait des interactions complexes de l'ICG avec elle-même et son solvant cette valeur évolue selon la concentration, notamment le pic d'absorption. Les courbes 1 à 6 sont données pour différentes valeurs de concentrations (mol.cm^{-3}) : 1) 1×10^{-10} ; 2) 1.13×10^{-9} ; 3) 1.42×10^{-8} ; 4) 8.5×10^{-8} ; 5) 2.5×10^{-6} ; 6) 1.1×10^{-5}

d'imagerie vasculaire par exemple) réside alors dans sa sélectivité spectrale, bien visible sur son spectre d'absorption.

I.5.2 Les nanoparticules d'or

Un autre type d'agent de contraste a été proposé au début des années 2000 dans la littérature afin d'améliorer l'imagerie photoacoustique des tissus biologiques [Oraevsky *et al.*, 2001], [Eghtedari *et al.*, 2003] : les nanoparticules plasmoniques et plus précisément les nanoparticules d'or. Ce type de nanoparticules offre des possibilités nouvelles pour l'imagerie photoacoustique fonctionnelle.

Généralités

Les nanoparticules plasmoniques sont des nano-objets de métal noble (argent, or) de quelques dizaines de nanomètres jusqu'à quelques centaines de nanomètres dont la forte absorption optique est une conséquence de la résonance du plasmon de surface [Luke *et al.*, 2012]. Les propriétés électriques et donc optiques des métaux changent drastiquement lorsque ceux-ci sont disposés sous la forme de particules plus petites que la longueur d'onde de la lumière incidente. L'illumination de ces nanoparticules induit un phénomène de résonance plasmon-polariton de surface, c'est à dire l'oscillation collective des électrons de la bande de conduction avec une fréquence de résonance fortement dépendante de la taille, la forme et la composition de la nanoparticule [Anker *et al.*, 2008]. Il résulte de ce phénomène qu'à leur résonance les



Figure I.11 – Représentation schématique de nanoparticules d'or typiques. [Oberleitner, 2013]

nanoparticules métalliques absorbent et diffusent la lumière intensément, avec une section efficace qui peut être du même ordre que leur taille.

Physiquement l'effet plasmon pourrait avoir lieu dans une nanoparticule constituée de n'importe quel métal, alliage de métaux ou semi-conducteur avec une constante diélectrique réelle négative et intense et une constante diélectrique imaginaire petite en comparaison. L'utilisation quasi unique de métaux nobles en nanomédecine se justifie alors par le fait qu'une oxydation de la nanoparticule et l'apparition d'une couche d'oxyde enrobant le nano-objet affaiblirait très fortement voir détruirait la résonance [Anker et al., 2008]. Le choix de la nanoparticule d'or se fonde alors sur le compromis entre noblesse du métal pour sa résistance à l'oxydation, réactivité chimique pour la synthèse et enfin coût.

Spécificités

Les nanoparticules d'or peuvent être synthétisées sous de nombreuses formes et tailles, chaque configuration ayant des caractéristiques optiques spécifiques : la description des voies de synthèses des nanoparticules d'or est hors de propos ici ; néanmoins le lecteur désireux de comprendre pourquoi la plupart des nanoparticules utilisées sont recouvertes d'une enveloppe de cétyltriméthylammonium (CTAB), elle-même souvent remplacée par du polyéthylène glycol thiolé (PEG-SH), pourra se référer à Dreaden et al. [2012]. Le choix du type de nanoparticule va dépendre du type d'application voulue : profondeur d'imagerie, domaine spectral, interactions biologiques désirées. C'est cette flexibilité dans leurs caractéristiques qui fait qu'elles ont rapidement été proposées comme agents de contraste pour l'imagerie photoacoustique.

La forme la plus simple de nanoparticule d'or qui peut être synthétisée est la nanosphère (GNP) (Fig.I.11). Son spectre d'absorption dans un solvant aqueux contient un pic marqué dont la longueur d'onde dépend du diamètre, mais qu'on peut situer approximativement aux alentours de 520 nm pour les plus petits diamètres (~ 20 nm) et pouvant aller jusqu'à 550 nm pour la centaine de nm de diamètre [Jain et al., 2006]. Il apparaît alors que ce pic d'absorption demeure en dehors de la fenêtre optique dans les tissus biologiques : dans cette gamme de longueur d'onde l'hémoglobine dans le sang absorbe avec un coefficient $\mu_a \sim 100 \text{ cm}^{-1}$, ce qui rend difficile toute tentative de discrimination de la nanosphère dans son environnement.

D'autres formes de nanoparticules d'or ont été envisagées pour l'imagerie photoacoustique, notamment les nanoshells d'or (GNS) [Wang et al., 2004] et les nanobatonnets d'or (GNR) [Li et al., 2005] (il s'agit là des plus utilisées, mais la liste n'est pas exhaustive), dont le spectre

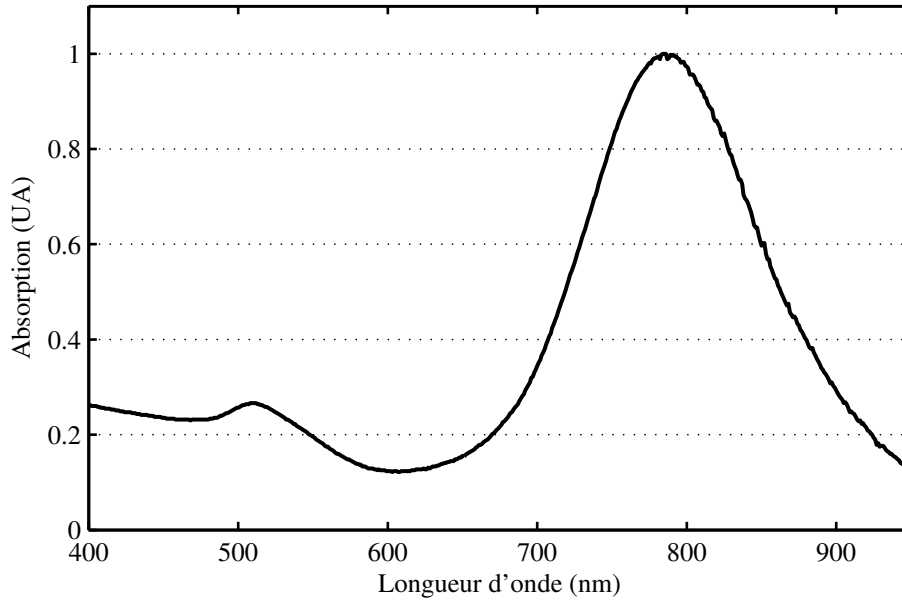


Figure I.12 – Spectre d'absorption typique de nanobatonnets d'or

d'absorption contient un pic dans la fenêtre optique.

Le GNS (Fig. I.11) consiste en un coeur généralement de silice (mais pas nécessairement [Cole et al., 2009]) enrobé d'une coque d'or. L'épaisseur de cette coque ainsi que la taille globale du GNS impactent fortement le spectre d'absorption et notamment la longueur d'onde du pic : une taille et une épaisseur bien choisies permettent alors de régler précisément le spectre dans le domaine d'absorption désiré selon l'application voulue. Par exemple un GNS de 120 nm de diamètre interne et 140 nm de diamètre externe possède à la résonance ($\lambda_{max} \sim 890\text{nm}$) une section efficace d'absorption de $\sigma_a \sim 5 \times 10^{-14} \text{ m}^2$ [Jain et al., 2006].

Le GNR également représenté sur la figure I.11 a lui aussi un spectre d'absorption réglable : dans ce cas il s'agit de choisir le rapport d'aspect, c'est à dire le rapport entre la longueur et le diamètre du GNR, pour influencer très fortement la longueur d'onde principale du pic d'absorption [Jain et al., 2006]. Pour ce dernier le spectre contient par ailleurs un deuxième pic secondaire d'absorption aux alentours de 532 nm : la figure I.12 montre le spectre d'absorption typique d'une telle particule. Un GNR de longueur 40 nm et de rapport d'aspect 4 possède à la résonance principale ($\lambda_{max} \sim 790\text{nm}$) une section efficace d'absorption $\sigma_a \sim 3 \times 10^{-15} \text{ m}^2$.

Ces deux types de nanoparticules d'or, les GNS et les GNR, peuvent donc tous les deux absorber dans la fenêtre optique, mais des caractéristiques propres les font se démarquer néanmoins l'un par rapport à l'autre. Comparées aux GNR, les GNS possèdent un rapport section efficace de diffusion sur section efficace d'absorption plus élevé, et croissant proportionnellement avec la taille de la particule [Cole et al., 2009]. Un agent de contraste dédié pour l'imagerie photoacoustique se doit d'avoir une absorption maximisée, mais au-delà de ça, sa capacité à diffuser la lumière peut avoir un rôle important pour d'autres types d'imagerie optique, tout comme cela peut affecter la pénétration en profondeur dans les tissus.

Utilisation en imagerie

L'une des principales préoccupations concernant les agents de contraste est leur photostabilité. Après une exposition prolongée à des impulsions laser d'énergie usuelle pour l'imagerie, les encres organiques se dégradent en quelques minutes [Laufer et al., 2010], les rendant impropres à l'utilisation pour la plupart des applications d'imagerie : il s'agit du photoblanchiment.

Les nanoparticules d'or par contre sont remarquablement stables sous illumination et ce même avec des énergies pouvant aller au delà du J.cm^{-2} , à l'exception notable des particules anisotropes et donc notamment des GNR. Il a en effet été démontré que pour des hautes énergies par impulsion ces particules avaient tendance à se déformer et tendaient vers une forme sphérique [Chang et al., 1999]. Le GNR ne cesse pour autant d'absorber, mais son pic d'absorption est déplacé vers le bleu jusqu'à fusionner avec le pic secondaire lorsque la transition en forme sphérique est achevée. La limite de fluence admissible pour le GNR se situe alors aux alentours de 10 mJ.cm^{-2} [Chen et al., 2010]. Pour les autres nanoparticules d'or, la limite est atteinte lorsque l'énergie absorbée est suffisamment élevée pour provoquer la fusion de la particule ($T_{\text{fusion}} = 1064^\circ\text{C}$), bien au-dessus des limites admissibles en biomédecine³.

Les nanoparticules d'or ont été décrites jusqu'à maintenant à partir de leurs propriétés d'absorption optique. En tant qu'agent de contraste elles ont pourtant vocation à être injectées dans un organisme vivant, ce qui rend critique l'évaluation de leur biocompatibilité. Les encres organiques ont l'avantage d'absorber à un niveau moléculaire, ce qui facilite leur évacuation par le système rénal, alors qu'à l'inverse les nanoparticules, notamment aux diamètres les plus élevés, peuvent s'avérer trop grosses pour être filtrées [Khlebtsov and Dykman, 2011].

Il n'est pas encore sûr de nos jours que les nanoparticules d'or de plus de 5 nm de diamètre soient dûment évacuées sur le long terme, du fait notamment d'accumulations avérées dans le foie et dans la rate. De nombreuses questions restent en suspens au sujet de leur biodistribution une fois injectées, de leur toxicité et enfin de leur évacuation.

Il est à noter que la fonctionnalisation des nanoparticules d'or, c'est à dire la modification des propriétés de surface des nanoparticules par l'ajout, la substitution ou l'élimination d'agents de surface, joue un rôle important dans leurs interactions avec les organismes vivants [Khlebtsov and Dykman, 2011]. Une stabilisation chimique de la solution colloïdale d'or avec du CTAB rend toxique celle-ci à des concentrations plus faibles qu'avec des nanoparticules d'or "nues". Mais l'absence d'agents de surface rend la solution instable chimiquement, et les GNP tendent à s'accréter. Une solution est de les recouvrir de PEG ou de silice, ce qui les stabilise et semble les rendre en plus biocompatibles.

En définitive il n'a pour le moment pas été possible de statuer de manière précise sur le caractère sûr des nanoparticules d'or en tant qu'agents de contraste [Luke et al., 2012] : de nouvelles études sont nécessaires pour pouvoir utiliser ces agents de contraste pour des cas cliniques, mais il n'en demeure pas moins que les premiers résultats sur petits animaux, notamment de particules pegylées ou enrobées de silice, laisse entrevoir un grand potentiel médical.

3. Pour la FDA, la limite de fluence incidente admissible sur l'homme est de $\Phi_{\text{max}} = 20 \text{ mJ.cm}^{-2}$, pour des impulsions nanosecondes [Li and Wang, 2009].

Chapitre II

Thérapie ultrasonore (HIFU)

Table des matières

II.1	Introduction	32
II.2	Aperçu historique	32
II.3	Principes physiques	34
II.3.1	Première approche	34
II.3.2	Mécanismes non-linéaires	36
II.3.3	Dose délivrée	37
II.4	Le contrôle de thérapie	38
II.4.1	Guidage	38
II.4.2	Monitoring	39
II.4.3	Futures imageries de contrôle	40

II.1 Introduction

CE chapitre présente les principes de la thérapie ultrasonore par ultrasons focalisés de haute intensité (ou HIFU). Il n'est pas question, dans ce mémoire dont le thème principal est celui de la photoacoustique, de fournir les détails de cette technique médicale. L'objectif est de donner les éléments de compréhension physique principaux qui permettront d'appréhender comment cette thématique s'est insérée au cours de ce travail dans celle de la photoacoustique, champ d'étude transversal de ce manuscrit.

Après une introduction historique, utile pour saisir l'essence des HIFU liée à la genèse des ultrasons médicaux, nous présentons les principes physiques fondamentaux nécessaires à la compréhension de la thérapie ultrasonore. Cette technique repose à la base sur l'atténuation acoustique inhérente à la propagation des ondes dans les tissus biologiques. C'est elle qui provoque l'élévation de température qui endommage ensuite les tissus ciblés dans le plan de traitement. Des mécanismes non-linéaires plus complexes intervenant également dans le processus de conversion d'énergies mécanique-thermique, sont évoqués. Ceux-ci sont responsables notamment du phénomène de cavitation. Enfin un modèle de dose thermique délivrée, indispensable pour établir des plans de traitement en médecine, est abordé et discuté.

Dans un deuxième temps nous traitons la question du contrôle de la thérapie HIFU, point essentiel pour le respect des normes médicales de sécurité et la mise en pratique du traitement. Au travers des deux principaux axes, le monitoring (suivi) et le guidage des HIFU, les principales techniques d'imagerie utilisées à ce jour en routine dans des applications cliniques sont abordées, ainsi qu'une comparaison de leurs avantages et inconvénients. C'est dans ce contexte que sera introduite la possibilité d'utiliser l'imagerie photoacoustique pour guider et/ou monitorer la thérapie HIFU.

II.2 Aperçu historique

Ce sont Langevin et Chilowski qui développèrent le premier détecteur ultrasonore, le sonar [[Langevin and Chilowsky, 1916](#)]. Lors de leurs premières expériences, ils exploitent alors les propriétés piézoélectriques de cristaux de quartz pour produire un champ ultrasonore (environ 150 KHz) de haute intensité nécessaire pour la détection échographique d'objets immergés. Suite à cette invention, il a été rapporté que lors des expériences, des poissons placés devant le faisceau ultrasonore de haute intensité succombaient à leur exposition [[O'Brien, 1998](#)]. De même, des opérateurs interposant leur main devant le faisceau ressentait une vive douleur. Langevin nota alors que les ultrasons pouvaient avoir un effet délétère sur les organismes

biologiques, ce qui fut probablement la première constatation des interactions des ultrasons avec les tissus biologiques.

Cela peut paraître surprenant à ce jour, l'imagerie ultrasonore pour le diagnostic médical étant actuellement largement répandue et exploitée et ayant fait l'objet d'intenses développements, alors que la thérapie en est encore à ses débuts : l'intérêt médical initial pour les ultrasons se portait pourtant sur les modalités causant des dommages délibérés et ciblés [Ter Haar and Coussios, 2007a]. Dès les années 20 parurent les premières études portant sur les effets biologiques des ondes sonores de haute intensité [Wood and Loomis, 1927] et les conditions de sécurité pour leur utilisation dans un but thérapeutique. La perspective d'une imagerie médicale ultrasonore n'intervint qu'après la seconde guerre mondiale lorsque des praticiens perçurent, sur le modèle des sonars et radars, l'utilité de sonder le corps par des méthodes échographiques.

Les usages thérapeutiques des ultrasons envisagés pour la médecine sont de nos jours très nombreux. Sous le terme de "Therapeutic Ultrasound" se classent toutes les techniques utilisant les ultrasons dans le but d'exploiter à des fins thérapeutiques une ou des interactions avec les tissus biologiques. Les FUS (comme Focused UltraSound) [Foley et al., 2013] en sont une sous-classe. Il s'agit de la concentration d'un faisceau ultrasonore sur une cible avec une extrême précision, en profondeur dans les tissus, cible qui peut être de taille millimétrique. Avant la convergence du faisceau, la faible absorption acoustique des tissus rend l'impact des ultrasons négligeable. Au point focal par contre, l'énergie acoustique absorbée devient importante et au travers de mécanismes thermiques et/ou mécaniques peut s'ensuivre un effet biologique : ablation non invasive de tissus cibles, dissolution de caillots sanguins, délivrance médicamenteuse ciblée, ouverture de la barrière hématoencéphalique. Lorsque le faisceau ultrasonore incident est de haute intensité et est émis sur une durée de l'ordre de la seconde ou plus, on parle alors des HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), c'est à dire des ultrasons focalisés de haute intensité. C'est ce domaine bien particulier du vaste champ des ultrasons pour la médecine qui nous intéresse dans le cadre de cette thèse.

Dans les années 50, après plus d'une décennie de recherche sur les interactions entre ultrasons et tissus biologiques et les possibles usages thérapeutiques [Lynn et al., 1942], les HIFU ont été utilisés cliniquement pour la première fois pour le traitement de désordres neuropathiques [Fry et al., 1954][Meyers et al., 1959]. Lors de ces premières expérimentations de thérapie du cerveau, le guidage des ultrasons sur la cible à traiter ne se fit pas en temps réel mais par radiographie préalable. De plus, pour pouvoir faire pénétrer les ultrasons, la paroi crânienne avait été percée et retirée sur une surface suffisante pour installer les émetteurs. Ce protocole lourd pour le patient ainsi que la concurrence de traitements alternatifs sont l'origine de l'absence de suite à ces études.

Dans les années 80, de nouvelles applications cliniques utilisant les HIFU dans le domaine de l'ophtalmologie ont vu le jour. Il s'agissait là de traitements contre les glaucomes [Coleman et al., 1985; Burgess et al., 1986] utilisant les ultrasons pour léser les corps cillaires afin de réduire la production d'humeur aqueuse. Bien que le traitement fut approuvé par la FDA, l'apparition en même temps d'un traitement concurrent par laser qui devint le standard le laissa en suspens¹. Cet échec montre le souci rencontré à l'époque par les traitements HIFU

1. Le traitement par HIFU des glaucomes est aujourd'hui réemployé, notamment en France par la start-up EyeTechCare.

[Foley et al., 2013].

II.3 Principes physiques

Le but de la thérapie par HIFU est d'offrir une alternative non invasive à une intervention chirurgicale classique. Cette technique consiste à focaliser un faisceau ultrasonore sur la zone à traiter au moyen d'un transducteur ou d'un réseau de transducteurs. L'élévation forte de température dans la zone focale provoque alors la nécrose des tissus ciblés tout en préservant l'intégrité des tissus environnants [Foley et al., 2013]. Afin de déposer suffisamment d'énergie, la durée d'émission HIFU est de l'ordre de la seconde ou la dizaine de secondes, voire la minute [Aubry, 2012].

La figure II.1 présente schématiquement le concept de traitement HIFU contre des tissus tumoraux, où un transducteur extracorporel opère une zone tumorale en profondeur dans les tissus. Lors du traitement, cette absence d'invasivité offre l'avantage de réduire théoriquement à zéro le risque de dispersion de cellules cancéreuses comme cela peut être le cas lors de traitements percutanés [Kennedy, 2005].

Les HIFU provoquent la destruction sélective du volume tumoral ciblé tout en laissant les tissus sains environnants intacts. Le faisceau traverse sans dommage le volume préfocal tandis qu'au volume focal le niveau d'énergie absorbée atteint est suffisamment grand pour induire une hausse de température conséquente, elle-même suffisante pour provoquer la nécrose cellulaire. Les mécanismes physiques de cet échauffement sont décrits en détail dans [Ter Haar and Coussios, 2007b]. On en présente ici les grandes lignes.

II.3.1 Première approche

Lors de traitements en profondeur, les ondes émises par un transducteur extracorporel doivent se propager à travers plusieurs couches de tissus biologiques de nature différente (peau, gras, muscle, sang ou corps vitré lors de traitement oculaire, etc...) avant d'atteindre la zone d'intérêt. Les propriétés acoustiques de ces différents tissus ont été en partie compilées dans la littérature [Goss et al., 1978] à partir de centaines de données empiriques. Il apparaît qu'à l'exception des os, la plupart des tissus des mammifères ont certaines propriétés physiques très semblables à celle de l'eau, telles que la vitesse de propagation du son et la densité massique. Pour une onde plane ces deux grandeurs permettent de définir l'impédance acoustique du milieu ($Z = \rho c$), qui est donc du même ordre pour tous les tissus mous comme pour l'eau. Ce dernier point explique la très bonne transmission acoustique dans le corps : bien que biologiquement très hétérogène, le corps humain apparaît comme un milieu relativement homogène pour les ultrasons (toujours à l'exception notable des os, ou des phases aériennes).

Comme dans l'eau, la propagation ultrasonore dans les tissus mous induit des pertes par absorption. Cette dissipation, qui convertit l'énergie acoustique en chaleur, constitue le mécanisme primaire de l'hyperthermie induite par HIFU. La convergence du faisceau conduit à la concentration de la puissance acoustique au volume focal et donc à une élévation localisée de température qui, si l'énergie incidente est suffisante, entraîne l'ablation thermique

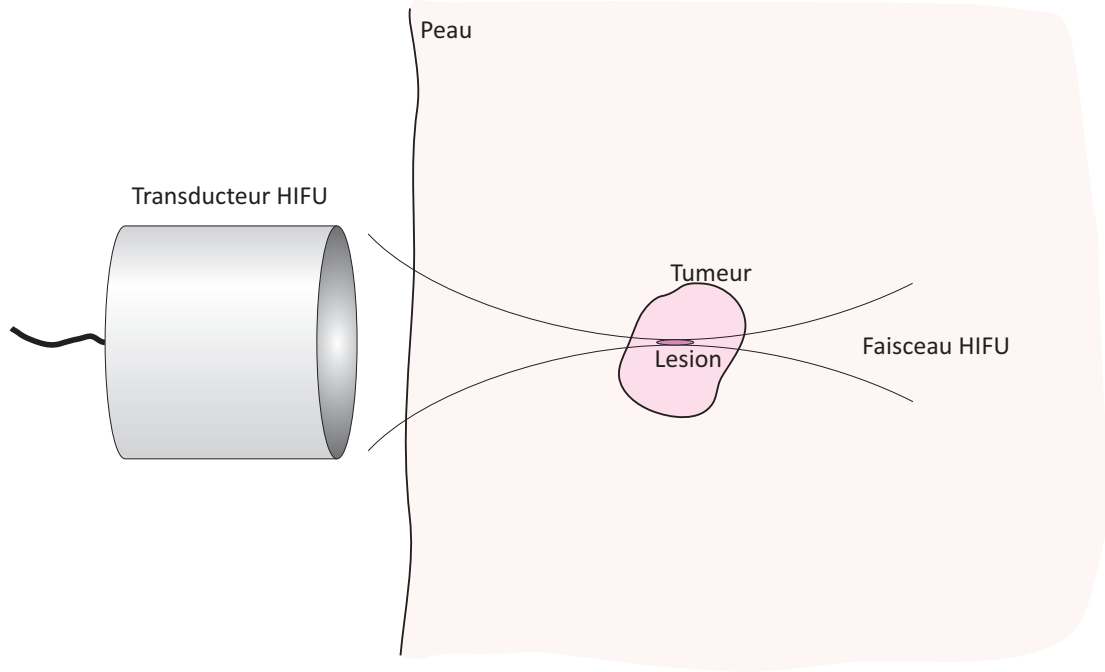


Figure II.1 – Représentation schématique d'un traitement HIFU d'une tumeur cancéreuse en profondeur dans les tissus.

(Fig. II.1). La dissipation visqueuse n'est cependant pas le seul mécanisme d'atténuation dans les tissus : les microinhomogénéités de propriétés acoustiques provoquent la diffusion du faisceau. La somme de ces deux phénomènes forme l'atténuation, caractérisée par un coefficient d'atténuation μ , qui affecte l'intensité acoustique du faisceau.

Dans le cas d'une onde plane en régime linéaire, l'intensité se déduit de la formule classique :

$$I = \frac{\langle p^2(t) \rangle}{\rho_0 c_0} \quad (\text{II.1})$$

Si on note I_0 l'intensité acoustique incidente en surface des tissus et z la profondeur dans le milieu on obtient alors l'intensité $I(z)$ pour les ondes planes par la formule :

$$I(z) = I_0 e^{-\mu z} \quad (\text{II.2})$$

Cette atténuation des ondes sonores est de plus très dépendante de leur fréquence : on relie le coefficient μ à la fréquence f par une loi de puissance qui est une bonne approximation dans les tissus mous [Cobbold, 2006] :

$$\mu = \mu_0 f^n \quad (\text{II.3})$$

où n peut varier de 1 à 2. Les paramètres μ_0 et n sont des constantes spécifiques de chaque organe (sang, peau, foie, cerveau, gras, etc...) ².

Cette dépendance en fréquence de l'atténuation met en évidence un point capital dans l'optimisation des traitements par HIFU. Augmenter la fréquence d'émission ultrasonore peut

2. Cette loi est connue pour l'eau avec un coefficient n de 2 [Cobbold, 2006].

permettre, via l'accroissement de l'absorption au foyer, de générer une hausse locale de température plus importante, et de ce fait d'améliorer a priori l'efficacité du traitement. Mais à l'inverse, à cette fréquence plus haute l'atténuation plus élevée aura un impact sur la propagation pré focale : l'intensité incidente au volume focal sera plus faible. Le choix de la fréquence d'émission du transducteur ultrasonore est alors un compromis entre profondeur de pénétration et gain de conversion énergétique au foyer. Selon l'application désirée et la profondeur des tissus ciblés par la thérapie HIFU, les fréquences choisies³ varient dans la littérature entre 0.5 MHz et 8 MHz [Ter Haar and Coussios, 2007a].

II.3.2 Mécanismes non-linéaires

Lorsqu'un transducteur monochromatique émet des HIFU sur une cible en profondeur, l'énergie incidente est convertie, par dissipation, en chaleur, ce qui est le primo-mécanisme de l'hyperthermie. En régime linéaire, la chaleur produite dépend linéairement de l'intensité et du coefficient local d'absorption. Cependant une modélisation plus fine fait intervenir des mécanismes physiques altérant le spectre fréquentiel du signal, générant de plus hautes fréquences : la propagation acoustique non-linéaire et la cavitation. Du fait de la dépendance fréquentielle de l'atténuation dans les tissus, ces mécanismes amplifient alors la création de chaleur.

Au cours de la propagation non-linéaire ultrasonore, l'énergie transportée à la fréquence fondamentale est transférée vers les harmoniques supérieures à mesure que l'onde se propage dans les tissus. La source de cette non-linéarité provient du fait que l'on ne peut plus négliger les termes d'ordre deux dans l'équation du moment qui décrit le problème acoustique, et dans l'équation d'état du milieu reliant la pression à la masse volumique.

$$\rho \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + (\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} = -\nabla(p) + \text{pertes visqueuses} \quad (\text{II.4})$$

$$p = p_0 + A \frac{\rho - \rho_0}{\rho_0} + \frac{B}{2} \left(\frac{\rho - \rho_0}{\rho_0} \right)^2 \quad (\text{II.5})$$

Pour une onde plane progressive on peut alors apporter la correction suivante à la vitesse du son [Hamilton and Blackstock, 2008], dépendante de la vitesse de déplacement u des particules de fluide :

$$c + u = c_0 + \left(1 + \frac{B}{2A} \right) u = c_0 + \beta u \quad (\text{II.6})$$

Cette dépendance en u de la vitesse de propagation de l'onde provoque une déformation de la forme d'onde puisque u varie localement et donc la vitesse de propagation également. C'est le mécanisme de formation de l'onde de choc. Dans cette section, et dans cette section uniquement⁴, β est défini comme le coefficient de non-linéarité. Il décrit le degré de conversion du fondamental vers les harmoniques, et est intrinsèque au milieu traversé. Dans le cas de l'eau, ce rapport vaut environ 5. Pour ce qui concerne les tissus mous, il est légèrement

3. Ce qui justifie l'emploi du terme ultrasons : les fréquences audibles allant jusqu'à 18kHz

4. IMPORTANT : la notation usuelle est β pour les acousticiens et a donc été conservée ici. Cependant dans toutes les autres sections de ce manuscrit, β est la coefficient de dilatation thermique isobare, notation également très usuelle pour la communauté des photoacousticiens.

supérieur mais double approximativement dans les tissus adipeux [Mast, 2000]. Plus la profondeur de traitement par HIFU est élevée, plus les effets non-linéaires sont importants, et aux pressions acoustiques utilisées la contribution à l'échauffement observé peut alors devenir non-négligeable [Ter Haar and Coussios, 2007b].

A ce phénomène s'ajoute aussi l'effet de cavitation qui se produit quand l'amplitude des ondes est suffisamment élevée pour que, lors des phases de dépression, de petites cavités se forment. Il s'agit de bulles de vapeur d'eau et de gaz préalablement dissous dans les tissus, qui peuvent apparaître du fait des effets thermique et mécanique quand l'intensité sonore est élevée. Une fois créées, ces bulles introduisent sur le trajet sonore une multitude d'interface air-tissu qui diffusent fortement l'onde. L'énergie acoustique s'en trouve piégée dans la zone de cavitation, accroissant la création de chaleur. On peut modéliser ce champ de bulles comme un nouveau milieu avec un coefficient d'atténuation effectif plus grand que dans les tissus en régime linéaire.

Bien que physiquement les mécanismes de cavitation ne sont pas encore complètement décrits il est admis par l'expérience qu'à des intensités usuelles en thérapie HIFU, et la cavitation, et la propagation non-linéaire, peuvent jouer un rôle significatif dans la nécrose tissulaire [Ter Haar and Coussios, 2007b].

II.3.3 Dose délivrée

Comme pour tout acte médical, il est primordial pour le clinicien de pouvoir établir un plan du traitement par HIFU, c'est à dire prédire quelle puissance il faudra envoyer et pendant combien de temps pour nécroser les tissus ciblés. La difficulté d'appréciation du poids des mécanismes telle que la cavitation rend très difficile cette estimation de la "dose" acoustique reçue par les tissus biologiques. De ce fait deux expositions à des HIFU pour une même durée et une même intensité de deux organes différents peuvent induire des effets bien différents.

Relier directement les paramètres d'émission du transducteur (puissance et durée) avec l'incidence sur les tissus se révélant impossible en pratique, une corrélation entre la température locale et l'impact sur les tissus a été étudiée [Sapareto and Dewey, 1984]. Les auteurs ont alors proposé, connaissant la température locale, de traduire la "dose thermique" reçue par les tissus en "équivalent-minutes" à la température de 43°C.

$$\text{CEM}_{43} = \sum_{t_0}^{t_{final}} R^{43-\bar{T}} \Delta t \quad (\text{II.7})$$

CEM_{43} signifie "Cumulative Equivalent Minutes at 43°C", c'est à dire le temps qu'aurait duré un traitement à 43°C pour délivrer la même dose thermique aux tissus. \bar{T} est la température moyenne pendant Δt ; l'échantillonnage de température doit donc être fin devant ses variations. R dérive de la loi d'Arrhenius, fondamentale pour la cinétique des réactions chimiques. Sapareto and Dewey [1984] proposent, en accord avec les résultats expérimentaux de fixer R :

$$R = 0.5 \text{ pour } T > 43^\circ\text{C} \quad (\text{II.8})$$

$$R = 0.25 \text{ pour } T < 43^\circ\text{C} \quad (\text{II.9})$$

L'équation II.7 a été établie pour une température entre 41°C et 46°C et a été confirmée expérimentalement jusqu'à 50°C [Ter Haar and Coussios, 2007b]. Typiquement, une nécrose est créée dans du tissu musculaire si $\text{CEM}_{43} \geq 240$ min [Dewey, 1994]. Pour des températures de traitement supérieures à 50°C et pour obtenir le même CEM_{43} dans le muscle, la durée nécessaire devient de plus en plus petite (de l'ordre de la seconde à 56°C). Ce calcul de dose thermique est très utilisé pour les traitements, même de courte durée, par HIFU [Foley et al., 2013].

II.4 Le contrôle de thérapie

De nos jours la thérapie par HIFU est utilisée en routine pour de multiples applications médicales⁵ : traitement de fibromes utérins, du cancer de la prostate, de tumeurs hépatiques, de nodules thyroïdiens, de métastases osseuses, de fibro-adénomes du sein, de désordre neurologiques fonctionnels [Foley et al., 2013]. Pour en arriver à ce degré de pénétration dans le monde médical, la compréhension des mécanismes physiques de l'hyperthermie, l'élaboration d'émetteurs plus performants, l'élaboration d'architectures toujours plus complexes de sonde n'ont pas suffi. Bien que non-invasive médicalement parlant cette procédure crée tout de même un échauffement local qui conduit à une nécrose. Par sécurité pour les patients et pour l'efficacité de la thérapie, il est alors crucial de pouvoir contrôler précisément toutes les étapes de la procédure, c'est le rôle de l'imagerie de suivi de thérapie HIFU.

Une procédure HIFU se déroule en trois phases [Ter Haar and Coussios, 2007a] :

- Identification de la cible (guidage) et plan de traitement
- Emission HIFU et suivi (monitoring) en temps réel du traitement et de ses effets
- Confirmation post-traitement

II.4.1 Guidage

Le guidage conventionnel par ultrasons consiste simplement en une image échographique (B-mode) réalisée à l'aide d'une barrette de transducteurs. Cette image sert de support à l'émission thérapeutique par un transducteur HIFU dont la focale a été préalablement ajustée par rapport au plan d'imagerie. Il est également possible d'insérer le transducteur HIFU dans la sonde de manière confocale afin de faciliter le guidage.

De la même manière, l'IRM offre une imagerie de support pour le guidage. Le transducteur HIFU doit alors être adapté à l'environnement contrôlé que suppose cette technique. Bien plus lourd en terme d'équipement, la richesse des contrastes possibles en IRM (contraste de T_1 , T_2 ou de densité de protons) offre cependant plus de latitudes en terme d'images. Avant l'insonification HIFU, les coordonnées de la cible sont définies grâce aux images IRM, puis la procédure HIFU est lancée (voir figure II.2).

5. Les applications varient selon les régions du monde du fait des différences entre autorités de régulation.

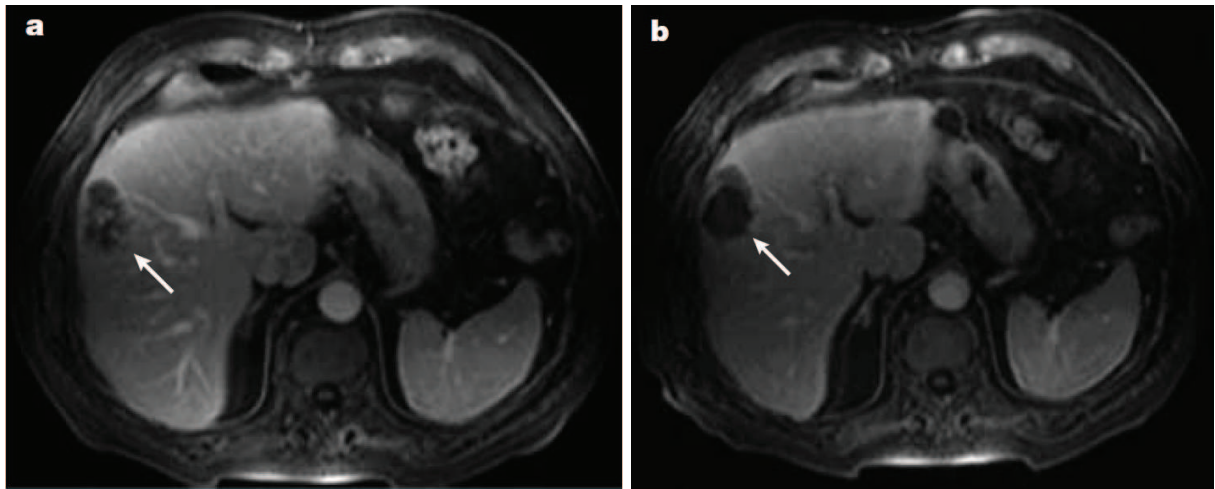


Figure II.2 – Ablation de métastases hépatiques par thérapie HIFU. Images IRM de T_1 avec agent de contraste (gadolinium). a) Patient avant traitement, b) 12 jours après le traitement. Image tirée de [Kennedy, 2005]

II.4.2 Monitoring

Dans le cas du monitoring, la fréquence d'imagerie est contrainte par la puissance des HIFU et donc la durée de traitement (de l'ordre de 1 s pour les plus courts). Pour pouvoir monitorer en temps réel l'évolution de la nécrose tissulaire, il est alors crucial, quelle que soit la méthode d'imagerie employée, que le temps d'acquisition et de traitement des données soit bref. C'est cette contrainte technologique qui a retardé l'émergence clinique de la thérapie HIFU ces dernières décennies. Mais avec l'accroissement continu des puissances de calcul et le perfectionnement des matériels informatiques, ce verrou a pu sauter ces dix dernières années.

De même que pour le guidage, le monitoring clinique actuel des HIFU utilise soit l'IRM soit les ultrasons, au travers de deux bioeffets différents : le premier est basé sur les variations de température, tandis que le deuxième repose sur l'hyperéchogénéité liée à la cavitation.

L'insonification par les HIFU ne perturbe pas au premier ordre les propriétés acoustiques des tissus biologiques, il est dès lors difficile de la détecter par ultrasons. Cependant lors de traitements cliniques utilisant des puissances acoustiques suffisamment grandes, il apparaît des bulles de cavitation dans la zone focale du transducteur HIFU [Rivens et al., 2007]. Du fait de la grande différence d'impédance acoustique entre l'air contenue dans ces bulles et les tissus environnants, une région hyperéchogène peut être observée sur les images B-mode. Les images B-modes deviennent plus brillantes dans la zone focale des HIFU dès le commencement de l'insonification et permettent ainsi le suivi de la thérapie en temps réel (voir figure II.3).

Dans le cas du monitoring par IRM, le suivi est obtenu en cartographiant l'élévation de température dans les tissus causée par les HIFU, ce qui donne une mesure fiable de la dose thermique reçue [Foley et al., 2013].

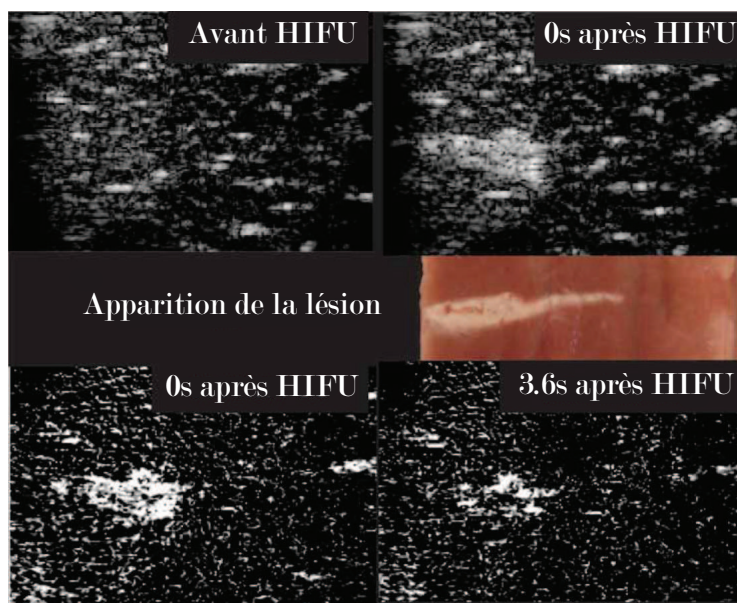


Figure II.3 – Images B-mode du suivi de thérapie HIFU par ultrasons. Les images ont été obtenues avec une sonde linéaire de 8 MHz. Les deux images en haut sont des images B-scan. Au milieu se trouve une photographie de la lésion après traitement. Les deux images du dessous résultent de la soustraction du B-scan "avant-HIFU" au B-scan à un temps t . L'hyperéchogénéicité est due aux bulles de cavitation. [Rivens et al., 2007]

II.4.3 Futures imageries de contrôle

Le guidage et le monitoring des HIFU sont deux éléments essentiels à la validation de la procédure pour les cas cliniques. Récemment il a été démontré que l'IRM peut être utilisée pour cartographier la température des tissus tout en s'adaptant en temps réel aux mouvements des organes détectés (causés par la respiration notamment) [de Senneville et al., 2007]. De plus les images obtenues sont plus complexes et plus fournies que les images échographiques B-mode : acquisitions de nombreuses tranches 2D et même reconstruction 3D de cartographie en température du volume ciblé dans le corps humain.

Jusqu'à maintenant l'IRM est la technique d'imagerie qui donne les meilleurs résultats en terme de précision du monitoring [Rivens et al., 2007]. Cependant le coût et l'accessibilité des appareils à IRM sont un frein à sa réelle standardisation dans les procédures cliniques. De plus l'encombrement des unités IRM ainsi que leur environnement magnétique posent problème pour la conception de dispositifs expérimentaux couplant IRM et HIFU [Foley et al., 2013].

Le monitoring acoustique conventionnel est basé sur l'imagerie des nuages de bulles de cavitation durant le traitement HIFU. Un tel monitoring ultrasonore assure que le traitement est efficace (destruction de la cible) mais la présence impérative de ces bulles tend à provoquer la surchauffe des tissus et donc à surdoser le traitement. Récemment de nouvelles techniques basées sur l'imagerie ultrasonore ont tenté de contourner cette contrainte de cavitation. Des méthodes basées sur le monitoring acoustique de la température sont en cours de développement [Pernot et al., 2004a][Liu and Ebbini, 2010], ou encore le tracking de speckle et la

compensation des mouvements de respiration [Pernot et al., 2004b][Fehrenbach et al., 2010]. L'élastographie ultrasonore est également pressentie comme une possible modalité de monitoring de la thérapie HIFU, par détection des changements d'élasticité des tissus [Righetti et al., 1999][Melodelima et al., 2006], avec déjà de premières expériences *in vivo* qui ont été menées [Souchon et al., 2003]. Des méthodes temps-réel de monitoring de température par élastographie, durant l'étape prénécrotique du processus d'échauffement HIFU, ont également été investiguées [Arnal et al., 2011].

Une nouvelle modalité de contrôle de la thérapie HIFU s'est développée ces dernières années utilisant l'imagerie photoacoustique [Esenaliev et al., 2005a]. Basée à la fois sur les contrastes optiques liés à la dénaturation des tissus lésés, et sur la détection des changements de température inhérents à la thérapie, cette technique d'imagerie propose une nouvelle approche dans le contrôle des procédures HIFU.

Chapitre III

Etat de l'art et objectifs de la thèse

Table des matières

III.1 Introduction	44
III.2 Photoacoustique et thérapie ultrasonore	44
III.2.1 Intérêt de la photoacoustique pour la thérapie ultrasonore	44
III.2.2 Monitoring photoacoustique de lésions HIFU	45
III.2.3 Guidage photoacoustique de thérapie	48
III.3 Photoacoustique et nanoparticules d'or	48
III.3.1 Contexte : imagerie photoacoustique de nanoparticules	48
Nanoparticules et amélioration du contraste d'absorption	48
Photothérapie et imagerie thermique	49
III.3.2 Génération photoacoustique par les nanoparticules d'or	51
Interactions laser-particules	51
Origine de la génération photoacoustique	52
Mécanismes de génération non-linéaire	53
III.4 Objectifs de cette thèse	54

III.1 Introduction

Ce chapitre dresse dans un premier temps un état de l'art des domaines spécifiques dans lesquels s'inscrivent ce travail de thèse. Dans un second temps, il présente les objectifs de la thèse.

Nous présentons tout d'abord un état de l'art des quelques travaux couplant photoacoustique et thérapie ultrasonore. Pour les applications cliniques de la thérapie ultrasonore, le guidage de la thérapie sur la zone de tissus à traiter et le monitoring en temps réel sont primordiaux (cf chapitre II). C'est pourquoi la thérapie ultrasonore est couplée en pratique avec des techniques d'imagerie. Dans ce contexte, nous verrons que l'imagerie photoacoustique pourrait constituer une modalité complémentaire des approches actuelles de guidage de monitoring, l'IRM et l'imagerie échographique. Chacune de ces deux méthodes présentent des limitations : coût et encombrement pour l'IRM, sensibilité faible en l'absence de cavitation pour l'approche échographique. On compile dans la première section les potentialités et l'intérêt de l'approche photoacoustique, qui reposent à la fois sur les variations de propriétés optiques des tissus lors de l'échauffement et sur la sensibilité du coefficient de dilatation thermique à la température.

Nous présentons ensuite un bref état de l'art de l'utilisation des nanoparticules d'or pour l'imagerie photoacoustique, et discutons des mécanismes physiques mis en jeu. On discute en particulier les mécanismes à l'origine de phénomènes de non-linéarité thermoélastiques. Dans le cadre de l'application de la photoacoustique à la thérapie ultrasonore, les nanoparticules d'or constitue en effet une classe d'agents de contraste très prometteurs : s'ils ont été à ce jour utilisés en photoacoustique essentiellement pour leur sélectivité spectrale et leur robustesse aux impulsions fortes, ils présentent comme nous le verrons des potentialités intéressantes vis-à-vis de l'exploitation des non-linéarités.

Le chapitre se termine avec l'exposé des objectifs de la thèse, au regard des résultats présentés dans les deux sections précédentes.

III.2 Photoacoustique et thérapie ultrasonore

III.2.1 Intérêt de la photoacoustique pour la thérapie ultrasonore

On a vu au chapitre I que le contraste d'imagerie en photoacoustique repose d'une part sur les différences de propriétés optiques des tissus irradiés, principalement l'absorption optique, et d'autre part sur les propriétés du coefficient d'expansion thermique β [Esenaliev et al., 2000,

2005b]. Or lors d'une thérapie ultrasonore, la température change, provoquant une dénaturation des protéines d'où une altération des propriétés optiques. Il a par exemple été montré dans le cas du foie de porc, pour des longueurs d'onde incluant la fenêtre optique, que le chauffage des tissus entraînait une très nette augmentation du coefficient de diffusion optique tandis que le coefficient d'absorption optique variait peu dans le même temps [Ritz et al., 2001]. L'imagerie photoacoustique est donc potentiellement intéressante pour le suivi de la thérapie ultrasonore, et pourrait constituer une alternative à l'approche échographique, les propriétés acoustiques des tissus ne changeant pas ou très peu lors de la thérapie [Ter Haar and Cousios, 2007b]. De plus, les performances de l'imagerie photoacoustique en terme de résolution et de profondeur, analogue à celle de l'imagerie échographique, sont également adaptées au suivi (monitoring) de la thérapie ultrasonore, qui impliquent des lésions millimétriques à des profondeurs pouvant aller jusqu'à plusieurs centimètres.

Nous avons vu que la photoacoustique permettait de plus la visualisation d'agents de contrastes optiques, un contraste inaccessible aux techniques d'IRM et d'imagerie ultrasonore. Le ciblage de tissus pathologiques après fonctionnalisation d'agents de contrastes optiques peut alors permettre de révéler ces tissus à l'imagerie photoacoustique. Dans ce cadre, l'imagerie photoacoustique présente également un intérêt pour l'identification des tissus à traiter, et donc pour le guidage de la thérapie ultrasonore.

III.2.2 Monitoring photoacoustique de lésions HIFU

Les premiers travaux préliminaires remontent à une dizaine d'années, avec des expériences de suivi photoacoustique de formation de lésions infligées par chauffe laser *in vitro* sur différents tissus canins (foie, prostate, myocarde) [Esenaliev et al., 2005a]. Lors de ces expériences photoacoustiques, un laser impulsif a été utilisé pour imager l'échantillon et un laser continu de puissance pour créer les lésions (la longueur d'onde utilisée pour les deux lasers étaient 1064 nm). Les signaux photoacoustiques obtenus présentaient une légère hausse transitoire d'amplitude correspondant d'après les auteurs à la formation de la lésion dans les tissus sous irradiation optique continue (on parle dans ce cas de thérapie photothermique). Des expériences annexes ont permis de déterminer les coefficients de diffusion et d'absorption des tissus considérés, et ont montré que la chauffe provoquait une hausse significative du coefficient de diffusion ainsi qu'une légère augmentation du coefficient d'absorption. Ces modifications étaient cohérentes avec l'augmentation des signaux photoacoustiques en provenances des tissus lésés. Ces premiers résultats ont démontré l'intérêt d'un suivi photoacoustique de tissus traité par thérapie photothermique, prémices du suivi photoacoustique de thérapie HIFU.

La première étude liant véritablement photoacoustique et thérapie HIFU a été publiée en 2006 [Khokhlova et al., 2006]. Les auteurs ont traité par HIFU des échantillons *in vitro* de foie de porc, dans le but de localiser par imagerie photoacoustique la lésion en profondeur. La source de lumière utilisée était également un laser impulsif de longueur d'onde 1064 nm. Les signaux photoacoustiques obtenus lorsque le faisceau laser passait au dessus de la lésion montraient un pic positif de pression, comme illustré sur la figure III.1. Ce rebond dans la forme du signal photoacoustique, absent lors d'une acquisition dans un tissu non traité, est caractéristique, selon les auteurs, de l'accroissement du coefficient de diffusion réduit et du coefficient d'absorption provoqué par la chauffe HIFU. En contradiction avec les conclusions

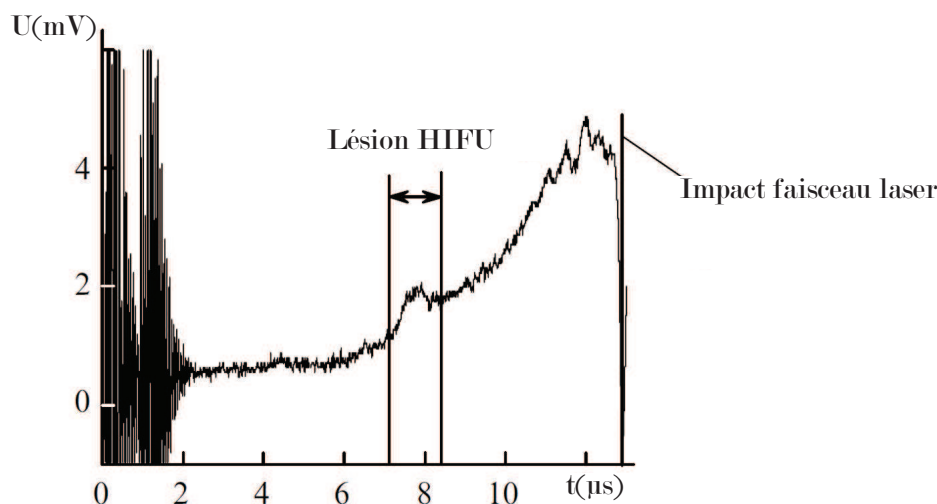


Figure III.1 – Signal photoacoustique détecté dans un échantillon de foie de porc brûlé par ultrasons focalisés (HIFU) : longueur d'onde du laser d'illumination de 1064 nm, et détection acoustique large-bande [50 kHz - 2 MHz]. La hausse de signal localisée dans le temps est interprétée comme la présence d'une lésion HIFU dans l'échantillon [Khokhlova et al., 2006].

de [Ritz et al., 2001], les auteurs mesurent des augmentations conséquentes du coefficient d'absorption du foie de porc lors de la chauffe. Au delà de cette contradiction sur l'origine de l'effet, il s'agit néanmoins de la première démonstration expérimentale *in vitro* d'une détection photoacoustique de lésion HIFU.

Quatre ans plus tard, des premières expériences préliminaires (1 seul échantillon) *in vivo* ont été menées sur petit animal [Chitnis et al., 2010]. Dans cette étude, les auteurs ont utilisé un système d'imagerie photoacoustique 3D pour visualiser les lésions HIFU causées dans un rein de rat anesthésié. Pour cette expérience, les auteurs ont également utilisé un laser à 1064 nm pour imager les tissus, et un transducteur HIFU de fréquence 7.5 MHz générant à sa focale une intensité acoustique de 5.5 kW.cm^{-2} . Leurs résultats montrent à nouveau que la lésion HIFU est détectée photoacoustiquement. Cependant, la visualisation est due cette fois à une chute du signal photoacoustique. Sur la figure III.2, on peut voir après le traitement HIFU une région avec un contraste photoacoustique négatif, dont une inspection visuelle du rein après sacrifice a montré qu'il correspondait à une nécrose résultant du traitement HIFU. Le fait que le contraste de la lésion HIFU soit négatif semble en contradiction avec les études précédentes qui statuaient sur une augmentation de l'absorption optique des tissus biologiques brûlés [Esenaliev et al., 2005a; Khokhlova et al., 2006]. Les auteurs de l'étude *in vivo* [Chitnis et al., 2010] avancent une explication basée sur les différences de réponse au traitement hyperthermique des tissus excisés et des tissus *in vivo* et perfusés. Dans le cas des études *in vitro*, les échantillons avaient soit été bouillis plusieurs minutes à 100°C , soit sévèrement brûlés par HIFU avec présence visuelle d'un noircissement des tissus au centre de la lésion et d'un anneau hémorragique autour. Les fortes hausses de température pendant le traitement jouaient alors aussi sur le signal photoacoustique obtenu, voire pouvaient être à l'origine de l'augmentation de signal [Esenaliev et al., 2005a]. Dans le cas du traitement *in*

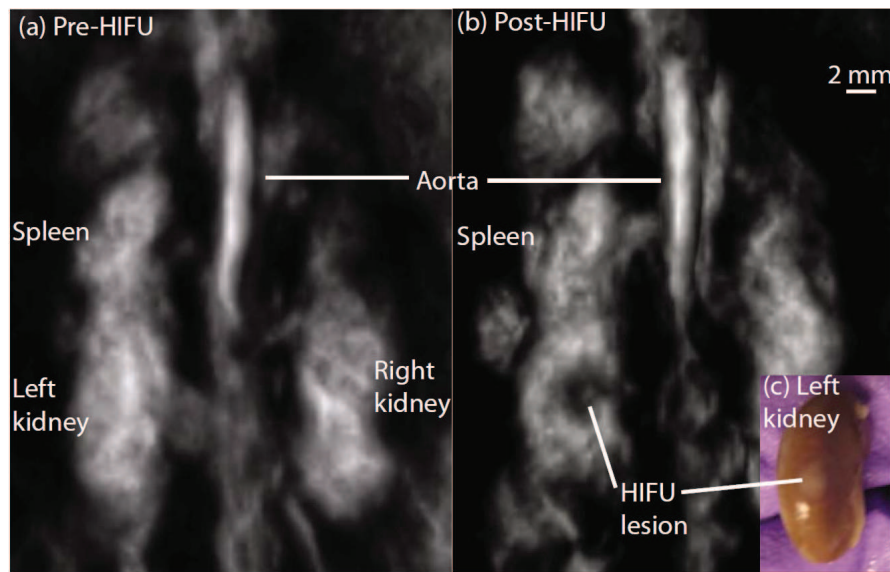


Figure III.2 – Images photoacoustiques *in vivo* du volume abdominal d'une souris : (a) avant le traitement HIFU (b) après le traitement HIFU de 30 secondes avec une intensité focale de $5.5 \text{ kW} \cdot \text{cm}^{-2}$. Le traitement a lieu dans une région du rein gauche. L'image post-HIFU montre clairement une baisse du contraste photoacoustique à l'endroit de la lésion [Chitnis et al., 2010].

in vivo, les auteurs remarquent, après excision du rein, une lésion douce sans durcissement des tissus qui se traduit par une baisse de la concentration en sang. Les auteurs pensent alors que la baisse de concentration en hémoglobine est responsable de la chute de contraste. Les images photoacoustiques ne sont obtenues qu'avant ou après le traitement HIFU, mais cette étude constitue la première application *in vivo* du principe de monitoring photoacoustique de thérapie ultrasonore.

Suite à ces travaux, d'autres études s'attachèrent à développer le monitoring photoacoustique de thérapie HIFU *in vitro* en utilisant une seule et même sonde pour imager et traiter les tissus [Cui and Yang, 2010], [Yang et al., 2010]. A nouveau, les échantillons sont d'abord imagés, puis brûlés par HIFU, puis finalement imagés après traitement afin de pointer le contraste dû à la lésion. Dans une autre étude [Cui and Yang, 2011], les mêmes auteurs étudient le monitoring de lésions HIFU sur des échantillons de rein de boeuf *in vitro*, et observent à nouveau, en accord avec les précédentes études *in vitro*, une augmentation d'amplitude du signal photoacoustique avec la formation de la lésion HIFU. La formation de la lésion s'accompagne d'abord d'une montée en température et d'une amplification simultanée du signal photoacoustique détecté. Puis au bout de quelques secondes de traitement, la hausse de signal s'intensifie avant de finir sur un palier. Les auteurs proposent alors de relier le signal photoacoustique avec la dose thermique reçue, et remarquent alors que la nette augmentation du signal se produit juste avant $\text{CEM}_{43} \sim 240 \text{ min}$ et que le signal atteint son palier juste après, suggérant que le signal photoacoustique est bien sensible à la formation de la lésion qui, une fois formée à $\text{CEM}_{43} \sim 240 \text{ min}$ ne voit plus ses propriétés optiques varier.

III.2.3 Guidage photoacoustique de thérapie

Au laboratoire, notre équipe avait étudié lors d'une précédente étude un scénario de principe de thérapie HIFU *guidée* par imagerie photoacoustique [Funke et al., 2009]. Il s'agissait de détecter sélectivement et de traiter par HIFU une cible optiquement absorbante, enfouie dans un milieu donnant un fort signal photoacoustique de fond. Le milieu était modélisé par un ensemble de tubes remplis d'absorbeurs optiques non-sélectifs en longueur d'onde (encre de chine noire), alors que la cible était remplie d'une encre verte avec un pic d'absorption à 632 nm. En imageant le milieu à plusieurs longueurs d'onde (dont celle correspondant au pic d'absorption de la cible) et en traitant les données photoacoustiques, les auteurs ont alors pu extraire de façon sélective le signal correspondant à la cible. Un algorithme de retournement temporel était alors mis en oeuvre pour générer une émission HIFU automatiquement refocalisée sur la cible [Bossy et al., 2006]. Dans cette étude, l'émission ultrasonore simulait une émission HIFU par l'envoi d'impulsions de haute intensité mais de largeur temporelle limitée à quelques centaines de microsecondes. Ni la sonde ni l'électronique ne pouvaient en effet soutenir la puissance requise pour une expérience HIFU. Cette étude suggérait que le guidage photoacoustique des HIFU pouvait être réalisé avec une même sonde pour l'imagerie de contrôle photoacoustique et la thérapie ultrasonore, permettant de s'affranchir des contraintes d'encombrement et surtout d'offrir un guidage théoriquement parfait : pour une unique sonde les plans d'imagerie et de thérapie étant confondus. L'un des objectifs de travail de cette thèse est la mise en oeuvre d'un tel scénario en mode thérapie avec une même et unique sonde.

III.3 Photoacoustique et nanoparticules d'or

III.3.1 Contexte : imagerie photoacoustique de nanoparticules

L'imagerie photoacoustique combine la sélectivité spectrale de l'excitation par l'impulsion laser à la résolution acoustique des images. De nombreux absorbeurs endogènes, tels que l'hémoglobine, permettent déjà de fournir des informations anatomiques ou fonctionnelles sur les tissus biologiques. Au delà de l'exploitation des contrastes optiques endogènes, l'emploi d'agents de contrastes exogènes telles que les nanoparticules d'or peut permettre d'améliorer la qualité des images ou de mettre en oeuvre une imagerie moléculaire dans le cas d'agents fonctionnalisés.

Nanoparticules et amélioration du contraste d'absorption

Dans le cadre de la lutte contre le cancer, l'imagerie photoacoustique est un outil prometteur, que ce soit pour le diagnostic ou pour le monitoring de la thérapie [Mallidi et al., 2011]. Dans la fenêtre optique, des images contrastées du réseau de microvasculature d'une tumeur relativement profonde peuvent être obtenues en utilisant les propriétés d'absorption de l'hémoglobine. En utilisant ces images prises à différents dates, il est alors possible de monitorer l'angiogénèse liée à la maladie. De même les différences de spectre d'absorption (Fig. I.1) des molécules d'hémoglobine désoxygénée et oxygénée peuvent être exploitées par imagerie photoacoustique spectroscopique : on est alors à même de cartographier la saturation en oxygène

du sang irriguant la zone tumorale, ce qui est un indicateur primordial de malignité. Si le sang constitue un important absorbeur endogène, il peut s'avérer insuffisant pour fournir un signal détectable, en particulier pour les longueurs d'onde proche infra-rouge (autour de 750-850 nm) utilisées pour l'imagerie profonde. Des nanoparticules (d'or en particulier) peuvent alors être injectées dans le but d'augmenter le signal et donc d'augmenter la possibilité de détecter des tumeurs. Plusieurs approches peuvent être mises en oeuvre. Une première approche consiste à tirer parti de la vascularisation spécifique de la zone tumorale et de sa propension à capter et piéger les nanoparticules, pour augmenter ainsi le contraste de la zone tumorale relativement aux tissus sains. Ce phénomène est connu sous le nom de "Enhanced Permeability and Retention effect" (effet EPR) et peut être exploité comme une technique passive d'accumulation des nanoparticules au sein de la tumeur afin d'augmenter le contraste. Le ciblage passif des tumeurs par l'effet EPR souffre cependant de limitations : il est dépendant du degré de vascularisation et d'angiogénèse de la tumeur ; il dépend également de la taille des nanoparticules utilisées, qui en dessous de 10 nm seront filtrées par les reins et au dessus de 100 nm capturées par le foie ; enfin, la rétention peut être compliquée par la nature hydrophobique de la surface des nanoparticules.

Contrairement au ciblage passif, le ciblage actif exploite une surexpression des récepteurs surfaciques des cellules cancéreuses. En conjuguant chimiquement des anticorps spécifiques de ces récepteurs à la surface des nanoparticules d'or, on permet alors un couplage spécifique de ces nanoparticules avec les cellules cancéreuses [Oberleitner, 2013]. Au final le ciblage actif combiné avec l'effet EPR permet une accumulation préférentielle sur le site d'intérêt.

Photothérapie et imagerie thermique

Les stratégies d'accumulation des nanoparticules d'or sur les sites tumoraux, au delà de l'augmentation visée du contraste photoacoustique, font également apparaître un intérêt pour la thérapie. Avec l'avènement de ces agents de contraste fortement absorbants s'est développée la photothérapie par hyperthermie, qui consiste à échauffer avec un laser continue de forte puissance des tissus biologiques jusqu'à 40 – 44°C [Oberleitner, 2013], autant que possible de manière ciblée. Le but est de provoquer la mort des cellules cancéreuses, ou au moins un stress cellulaire suffisant pour les rendre plus sensibles aux effets de chimiothérapie ou radiothérapie. L'introduction dans les tissus de nanoparticules d'or permet d'accroître localement l'absorption, dans la zone d'intérêt, et donc de diminuer la puissance et la durée requises pour traiter le tissu ciblé, tout en préservant les tissus sains environnants [Qin and Bischof, 2012].

Comme pour la thérapie ultrasonore, le succès de la thérapie par photothermie repose également sur le guidage et le monitoring en temps réel de la zone tumorale à traiter. Dans ce cadre, l'imagerie photoacoustique apparaît également comme très bien adaptée [Shah et al., 2008]. Cette dernière peut en effet permettre soit d'imager les tumeurs via l'hypervascularisation, soit de suivre la biodistribution des nanoparticules injectées du fait de leur forte réponse aux impulsions lumineuses, permettant ainsi de les localiser et de vérifier leur bonne accumulation dans la zone cible. Pendant la thérapie, l'imagerie photoacoustique peut également permettre de cartographier la montée en température par thermométrie photoacoustique [Esenaliev et al., 2005b].

Les figures III.3 et III.4 montrent les résultats d'une étude de monitoring par thermométrie

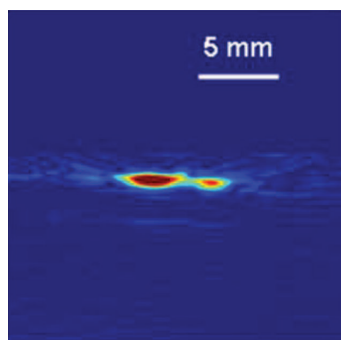


Figure III.3 – Thérapie photothermique sur des tissus porcins ex-vivo [Shah et al., 2008]. La zone de traitement a été marquée par des nanoparticules d'or et imagée photoacoustiquement avant traitement.

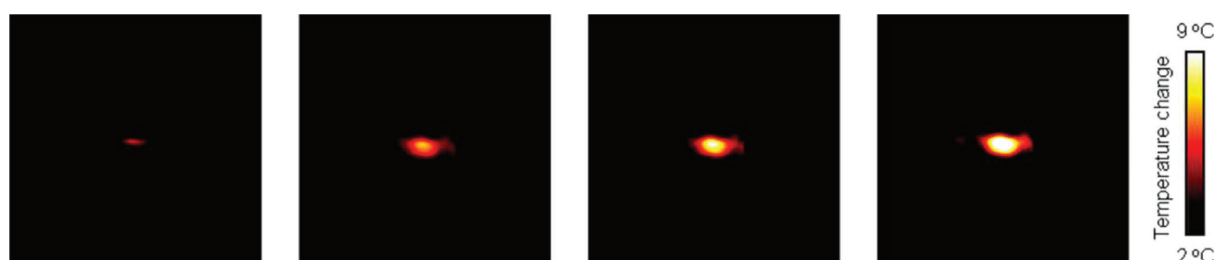


Figure III.4 – Thérapie photothermique sur des tissus porcins ex-vivo [Shah et al., 2008]. Evolution de la température mesurée par thermométrie photoacoustique après 60, 120, 180 et 240 s.

photoacoustique d'une séquence de thérapie photothermique [Shah et al., 2008]. Les nanoparticules injectées dans les tissus biologiques sont d'abord imagées photoacoustiquement : c'est l'étape de guidage sur la cible à traiter. Puis le laser continu, de même longueur d'onde que le laser pulsé servant à imager en photoacoustique, est allumé afin de traiter la cible. Pendant la thérapie, une détection photoacoustique régulière permet de monitorer la montée en température. Les nanoparticules d'or servent dans ce cas à la fois d'agents de contraste pour l'imagerie photoacoustique et de vecteurs de chaleur pour la thérapie : ce sont des agents "théranostiques" [Riehemann et al., 2009]. Des cartes de température peuvent être déduites à partir d'une modélisation de l'évolution du signal photoacoustique avec la température [Esenaliev et al., 2005b; Pramanik and Wang, 2009].

Si les nanoparticules d'or ont été depuis quelques années beaucoup utilisées dans des études expérimentales pour les applications biomédicales de la photoacoustique, de nombreuses questions restent ouvertes quant aux phénomènes physiques de génération photoacoustique par des nanoparticules. La section suivante décrit les mécanismes mis en jeu lors de l'illumination d'une nanoparticule, et discute les quelques études relatives aux mécanismes de génération photoacoustique non-linéaire par une nanoparticule.

III.3.2 Génération photoacoustique par les nanoparticules d'or

Interactions laser-particules

On a vu que les nanoparticules d'or peuvent être des agents de contraste intéressants pour l'imagerie photoacoustique du fait de leur très forte absorption optique à la résonance, mais également pour la thermométrie et la photothérapie. Ces deux dernières propriétés reposent sur la forte montée en température induite par l'absorption de l'illumination laser.

La première étape lors du processus d'interaction entre l'impulsion laser et la nanoparticule d'or fait intervenir l'excitation, magnifiée à la résonance plasmon, des électrons de la bande de conduction du métal. Les nanoparticules d'or ayant un très bas niveau de rendement quantique, on considère alors que l'excitation du nuage électronique du métal est intégralement convertie sous forme de chaleur [Govorov and Richardson, 2007]. En d'autres termes, le mécanisme de désexcitation des nanoparticules d'or est exclusivement non-radiatif.

Sans rentrer dans les détails, l'énergie absorbée par les électrons est alors ensuite transférée dans la matrice du métal, avec un temps caractéristique de couplage électron-phonon relativement indépendant de la taille des particules : $\tau_{e-ph} \sim 1$ ps [Hodak et al., 1999]. La diffusion thermique dans l'or a lieu avec un temps caractéristique $\tau_{th,g} = \frac{D^2}{\chi_g}$ de l'ordre de quelques picosecondes pour des particules de taille caractéristique D de l'ordre de la dizaine de nanomètres. La diffusion dans l'environnement aqueux se déroule quant à elle en un temps caractéristique $\tau_{th} = \frac{D^2}{\chi}$ de l'ordre de quelques nanosecondes. Pour des particules de quelques dizaines de nm de taille caractéristique, on a donc en général $\tau_{e-ph}, \tau_{th,g} \ll \tau_{th}$. Le temps de thermalisation de la matrice métallique sur tout le volume de la nanoparticule est en général négligeable, comparativement à la diffusion de température dans l'environnement [Pustovalov, 2005].

Plusieurs études récentes, théoriques ou numériques, ont étudié les interactions laser-nanoparticules, avec des cadres de travail qui diffèrent selon la durée τ_p des impulsions considérées. On peut distinguer les durées dites courtes ($\tau_p \sim$ qq fs, analyse numérique du chauffage de GNR [Ekici et al., 2008], analyse numérique du chauffage de GNP, prise en compte de la transition de phase de l'eau [Volkov et al., 2007], analyse numérique du chauffage de GNP, prise en compte de la résistance d'interface or-eau et de la chauffe transitoire de la nanoparticule [Baffou and Rigneault, 2011]), et les durées dites longues ($\tau_p \sim$ qq ns, modèle numérique de la chauffe nanoseconde de GNP, prise en compte de la dépendance en température des constantes thermodynamiques et de la transition de phase de l'eau [Sassaroli et al., 2009], modèle numérique en nanoseconde avec transition de phase, dans une optique de résolution photoacoustique [Egerv et al., 2009]).

Pour des impulsions nanosecondes, il a été montré qu'à des fluences de l'ordre de $[10 - 100 \text{ mJ.cm}^{-2}]$, la montée en température dans le voisinage immédiat de la nanoparticule atteignait des valeurs non-négligeables par rapport à la température ambiante [Inkov et al., 2001]. Dans le cadre de la génération photoacoustique, ces changements importants de température peuvent conduire à des effets non-linéaires, c'est à dire à une évolution non-linéaire de la pression photoacoustique avec l'énergie absorbée [Egerv and Oraevsky, 2008].

Dans ce qui suit, on considère des illumination "longues", en régime nanoseconde.

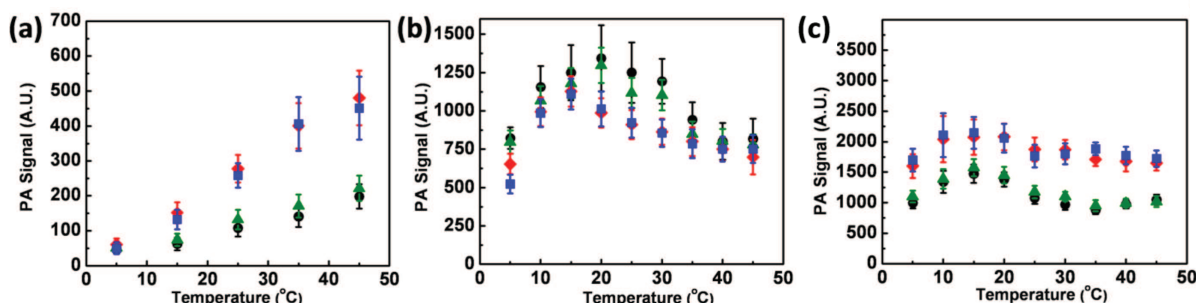


Figure III.5 – Amplitude du signal photoacoustique en fonction de la température, généré par une solution de nanosphères enrobées de PEG (ronds noirs), de nanosphères enrobées de silice d'épaisseur 6 nm (triangle verts), 18 nm (carré bleus), 38 nm (losange rouges), dans l'eau (a), l'huile de silicone (b) et le toluène (c). Comme on peut le voir sur ces trois graphiques le solvant influencent grandement le signal photoacoustique émis par les nanoparticules. Dans l'eau l'amplitude tend à s'annuler lorsque le coefficient de dilatation thermique de l'eau vaut 0. Ces résultats accréditent l'hypothèse de génération dans la couche de solvant entourant la particule, et non dans la particule elle-même, dans le cas d'une illumination nanoseconde. [Chen et al., 2012]

Origine de la génération photoacoustique

Nous avons vu que lors de l'illumination d'une nanoparticule d'or, l'environnement de la particule voit sa température augmenter suite à la diffusion thermique. La génération photoacoustique peut donc a priori avoir lieu soit dans la nanoparticule même, soit dans son environnement, soit dans les deux. Dans un modèle théorique simplifié, Chen et al. [2012] prédisent en régime nanoseconde que c'est à 99 % (contribution à l'amplitude de pression photoacoustique) l'eau entourant les nanosphères d'or qui émet le signal photoacoustique, plutôt que les nanosphères elles-mêmes. En d'autres termes le signal photoacoustique serait quasi exclusivement généré dans une couche de fluide entourant la nanoparticule. Cette prédiction est confortée par des résultats expérimentaux obtenus en utilisant différents solvants (eau, silicone, toluène), et en faisant varier la température d'équilibre de la solution. La figure III.5 présente les résultats obtenus, qui indiquent que l'amplitude du signal photoacoustique suit les variations de température du coefficient de dilatation thermique du solvant. Le signal photoacoustique émis par une solution de nanoparticules illuminée en régime nanoseconde est donc bien généré dans le solvant environnant les particules. Si les résultats expérimentaux sont sans ambiguïté, le modèle théorique utilisé pour le calcul de la génération photoacoustique est extrêmement rudimentaire : le champ de température est supposé être séparable en espace et en temps, avec une dépendance spatiale liée à la taille de la nanoparticule. Si les calculs analytiques auxquels ce modèle se prête prédisent bien que la génération se fait principalement dans le solvant, il s'avère que le modèle ne décrit pas correctement le champ de température, ni ne prédit la zone du solvant participant à l'émission photoacoustique, comme le montre les résultats obtenus dans cette thèse (cf. chapitre V).

Mécanismes de génération non-linéaire

Une très forte montée en température dans et autour d'une nanoparticule peut en effet provoquer divers phénomènes physiques sur les nanoparticules d'or et leur voisinage immédiat : évaporation de l'eau entourant la particule chauffée ($250 - 350^\circ\text{C}$), fusion de la nanoparticule (1064°C) et évaporation de la nanoparticule (2056°C) [Zharov, 2011]. Il est à noter que le seuil en température de formation de bulle d'eau n'est pas dicté par la température d'évaporation T_v sous pression atmosphérique ($T_{v,1} \sim 100^\circ\text{C}$) qui est une grandeur thermodynamique. Dans le cas d'impulsions lumineuses nanosecondes, la dynamique de la formation de bulles autour de la nanoparticule est complexe. Quand l'énergie déposée par le laser est suffisante pour que la température dans l'eau entourant la nanoparticule atteigne une valeur $T > T_v$, alors ce volume d'eau peut entrer dans un état métastable. Dans le cas où l'impulsion lumineuse causerait une hausse de température suffisamment intense ce volume d'eau pourrait connaître une très rapide ébullition explosive. Pour qu'une nucléation se produise il faut que la température atteigne un seuil se trouvant approximativement à $590\text{ K} \sim [250 - 350^\circ\text{C}]$ ($\sim 90\%$ de la température critique de l'eau $T_c = 647\text{ K}$ [Pustovalov et al., 2008]).

C'est l'occurrence possible de ces phénomènes thermiques autour des nanoparticules d'or qui a ouvert la voie à une exploration de phénomènes variés de génération photoacoustique non-linéaire en fonction de la fluence incidente. La formation de bulles autour des nanoparticules peut produire des signaux acoustiques intenses, au moment de leur formation et de leur éclatement [Egerv et al., 2009]. Ces signaux typiques sont alors marqués par le côté aléatoire de leur amplitude et de leur forme d'onde au travers de violentes fluctuations des signaux acoustiques. Ce mécanisme d'exaltation du signal photoacoustique a été l'objet d'études, au départ sous le nom de "giant photoacoustic effect" [Chen and Diebold, 1995]. Puis de nombreux autres travaux ont développé cette approche, [Frez and Diebold, 2008] [Egerv et al., 2009] [McLaughlan et al., 2010] [Zharov, 2011]. D'autres mécanismes non-linéaires ont également été étudiés. Zharov [2011] a ainsi remarqué qu'à très forte fluence incidente (seuil dépendant du type de nanoparticules), l'absorption de la particule finissait par saturer. En d'autres termes, passé un certain seuil de fluence, le signal photoacoustique généré n'augmente plus : l'amplitude photoacoustique n'évolue plus proportionnellement avec la fluence incidente. Une autre étude a également rendu compte de phénomènes non-linéaires par l'agrégation de nanoparticules internalisées dans une cellule biologique [Nam et al., 2012]. Dans cette étude, des nanosphères d'or de rayon $R_s = 10\text{ nm}$ sont internalisées dans des cellules par endocytose, puis illuminées par un laser et leur signal photoacoustique détecté par un transducteur de fréquence $f = 25\text{ MHz}$. La dépendance en fluence incidente du signal photoacoustique émis ne suit pas alors une loi linéaire. Les auteurs en imputent la cause aux aggrégats de nanoparticules dans les cellules causant des changements dans les paramètres thermophysiques du problème, notamment le coefficient de dilatation thermique. Ils ne peuvent cependant préciser les mécanismes à l'oeuvre.

Il apparaît donc qu'un certain nombre de mécanismes physiques suscitent une génération non-linéaire de pression photoacoustique en fonction de la fluence incidente. Mais leur occurrence et leur prédominance varient pour une bonne part en fonction de la fluence sur la nanoparticule. Pour des fluences suffisamment faibles, seul le mécanisme de non-linéarité thermoélastique est susceptible d'intervenir : cette non-linéarité repose sur la dépendance en température du coefficient de dilatation thermique β , mise en jeu pendant l'illumination pour des élévations

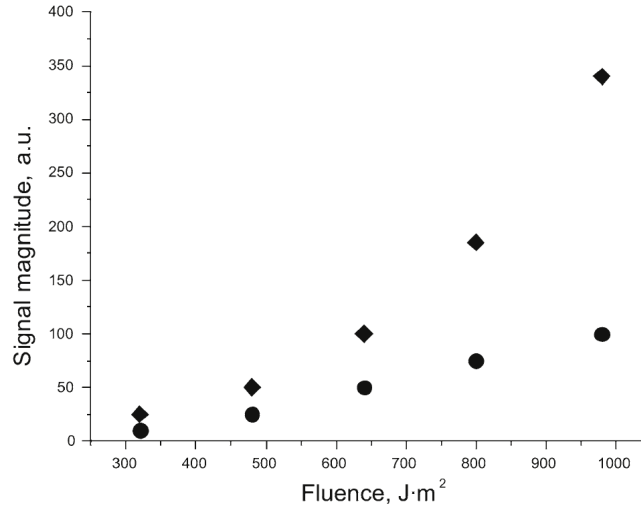


Figure III.6 – Dépendance en fonction de la fluence laser incidente de l'amplitude du signal de pression généré par une solution de nanoabsorbants (losange) et par de l'eau (ronds) [Egerev and Oraevsky, 2008]

de température significatives.

Ce type de non-linéarité semble avoir été observé pour la première fois dans le cadre de l'absorption de protons dans l'eau [Hunter et al., 1981]. Dans le cadre de la photoacoustique, le modèle de l'absorbeur ponctuel développé par Calasso et al. [2001] a permis de prédire analytiquement un phénomène de génération non-linéaire liée aux variations dynamiques du coefficient $\beta(T)$ pendant l'illumination. Appliqué à des nanoparticules, ce modèle prédit la possibilité d'observer expérimentalement des effets non-linéaires : une expérience confirmant le comportement prédit a été réalisée avec une solution de nanoparticules fortement diluée soumise à des fluences élevées de $[10 - 100 \text{ mJ.cm}^{-2}]$ [Egerev and Oraevsky, 2008]. Dans cette expérience, on observe l'évolution en fonction de la fluence de l'amplitude du signal expérimental de pression photoacoustique généré par la solution de nanoparticules. On le compare à celui de l'eau (Fig. III.6), l'eau pouvant être considérée à ces fluences comme un absorbeur linéaire.

III.4 Objectifs de cette thèse

Au cours de ce travail de thèse, dont le thème transversal est l'imagerie photoacoustique, deux objectifs se sont dégagés.

Dans un premier temps nous utilisons l'imagerie photoacoustique afin de guider la thérapie ultrasonore sur les zones tissulaire à traiter. Dans le prolongement d'une thèse précédente effectuée au laboratoire où il s'agissait de détecter une cible absorbante dans un milieu également absorbant, en utilisant la sélectivité spectrale, nous présentons dans le chapitre IV une méthode de guidage photoacoustique de thérapie par ultrasons focalisés de haute intensité

(HIFU). Nous montrons que la thérapie ultrasonore et le guidage photoacoustique sont réalisable avec une unique sonde dédiée, permettant ainsi une identification et un ciblage très précis de la zone à traiter dans les tissus.

Dans le cadre d'un suivi photoacoustique de thérapie, des agents de contraste peuvent être utilisés afin d'améliorer le rendu des images et de faciliter la détection de la cible : les nanoparticules d'or. La détection actuelle de tels agents est basée sur leur signature spectrale en absorption, et nécessite alors de multiplier les acquisitions de signaux photoacoustiques sur une grande gamme de longueur d'onde. Or dans le corps humains les marqueurs endogènes sont nombreux avec des spectres d'absorption très variés, ce qui peut altérer les capacités de discrimination des nanoparticules d'or. Dans un second temps, nous nous sommes alors interrogés sur la possibilité de développer une autre forme de discrimination de la cible à traiter par HIFU. Nous nous proposons de développer une nouvelle approche dans la sélectivité des agents de contrastes fonctionnels. Les nanoparticules d'or possèdent une absorption forte sur une taille nanométrique qui permettent d'envisager des effets thermiques et photoacoustiques particuliers.

Afin de révéler ces phénomènes le chapitre V présente une étude théorique relative à la génération photoacoustique par une nanosphère d'or. En nous appuyant sur un modèle physique prenant en compte la taille nanométrique de la particule, nous élaborons une simulation numérique de la génération photoacoustique et mettons alors en évidence les contributions comparées au signal, de l'or ou de l'eau environnante. Ce chapitre permet de plus de tirer des prédictions générales et quantitatives sur le poids de la contribution non-linéaire thermoélastique dans le signal photoacoustique émis par une unique nanosphère d'or.

En imagerie photoacoustique, ce sont en pratique des collections de nanoabsorbeurs qui sont détectées. A partir des conclusions du chapitre V, on s'intéresse dans le chapitre VI aux comportements collectifs de nanoparticules d'or en fonction des paramètres d'illumination et de température du problème. Afin de confronter le modèle théorique à l'expérience plusieurs dispositifs expérimentaux sont présentés ainsi que les résultats obtenus. Nous confirmons alors la possibilité d'utiliser les mécanismes de génération non-linéaire comme sources de contraste permettant de discriminer les nanoparticules d'or de leur environnement.

Deuxième partie

Travail de thèse

Chapitre IV

Guidage photoacoustique de la thérapie par HIFU

Table des matières

IV.1 Introduction	60
IV.2 Dispositif expérimental	60
IV.2.1 Sonde ultrasonore	61
IV.2.2 Électroniques	62
Électronique de réception	62
Electronique de puissance	63
IV.2.3 Montage optique	64
Laser	64
Montage optique	65
IV.2.4 Echantillons	66
Description	66
Protocole	67
IV.3 Caractérisation du dispositif de détection/thérapie	68
IV.3.1 Adaptation d'impédance	68
IV.3.2 Caractérisation de la sonde en détection	69
Sensibilité de la sonde	69
Fonction d'appareil (PSF)	71
IV.3.3 Emission d'ultrasons focalisés de haute intensité	73
IV.3.4 Pression au foyer	73
Bande d'émission	73
IV.3.5 Elevation interne de température	74
IV.4 Mise en oeuvre	77
IV.5 Conclusion	77

IV.1 Introduction

Les résultats présentés dans ce chapitre, ayant fait l'objet d'une publication [Prost et al., 2012], démontrent expérimentalement un processus de guidage photoacoustique de la thérapie HIFU avec une sonde unique. Cette sonde a été conçue spécialement à la fois pour l'imagerie photoacoustique et pour la thérapie HIFU.

Ce travail fait suite à l'étude entreprise précédemment dans l'équipe [Funke et al., 2009], dans laquelle était mis en oeuvre un scénario simplifié de guidage photoacoustique de refocalisation ultrasonore : discrimination d'une cible à traiter dans un fantôme de tissus, puis réémission du signal reçu après traitement au moyen d'un algorithme de retournement temporel. Ces premières expériences préliminaires avaient été menées à bien avec une sonde d'imagerie, ne permettant pas le mode HIFU.

Le but des expériences présentées dans ce chapitre est de créer une lésion HIFU dans un échantillon de tissu *in vitro* après détection photoacoustique, avec une même et unique sonde. La localisation de cette lésion aura préalablement été "marquée" photoacoustiquement par la présence d'un absorbeur indiquant la zone à traiter dans le cadre d'une procédure d'hyperthermie. Du fait de son double-emploi, la sonde doit remplir des conditions spécifiques d'efficacité en thérapie et sensibilité en détection. Ce chapitre décrit dans un premier temps le dispositif expérimental utilisé, puis présente une caractérisation du système en terme de détection photoacoustique et d'émission HIFU. Le chapitre se conclue sur une mise en oeuvre du principe sur un échantillon de tissu biologique *in vitro*.

IV.2 Dispositif expérimental

La démonstration de principe du guidage photoacoustique de la thérapie HIFU a été faite à l'aide d'une expérience en laboratoire sur des échantillons *in vitro* de blanc de dinde. La figure IV.1 présente le schéma de ce montage expérimental. Celui-ci se décompose en plusieurs sous-ensembles :

- (1) : sonde d'imagerie et thérapie, avec une adaptation d'impédance, nécessaire pour optimiser la transmission de puissance avec l'électronique d'émission.
- (2) : électronique de réception pour l'imagerie photoacoustique.
- (3) : électronique de puissance pour l'émission HIFU.
- (4) : une composante optique et laser qui permet d'acheminer un faisceau homogénéisé et contrôlé pour éclairer l'échantillon

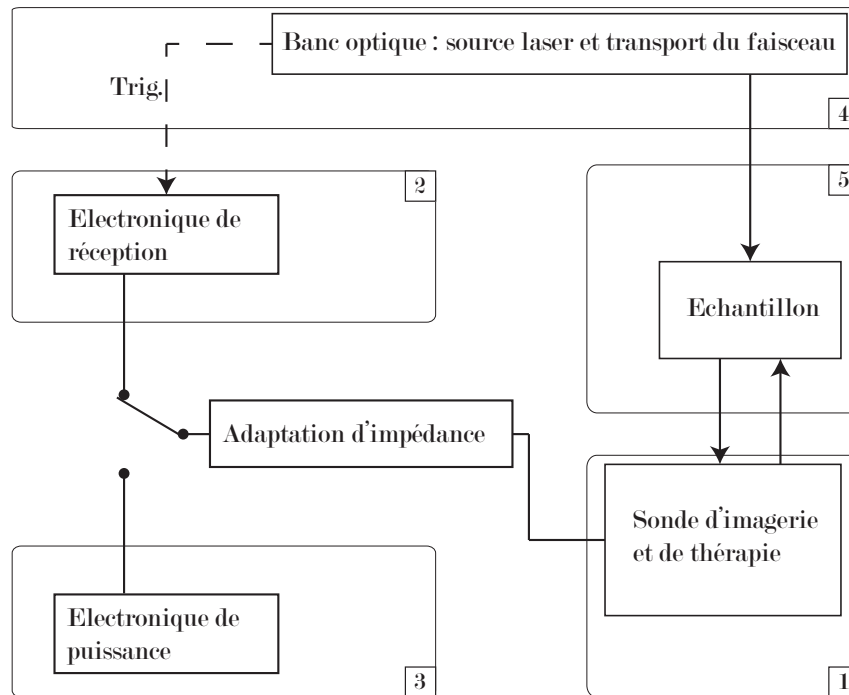


Figure IV.1 – Schéma du montage expérimental

- (5) : échantillon à imager. La zone de tissus cible est marquée optiquement et permet de guider la thérapie.

IV.2.1 Sonde ultrasonore

La sonde PAG-HIFU (pour Photoacoustic-Guided HIFU) est une barrette (fig. IV.2) de 128 éléments transducteurs adaptés acoustiquement à l'eau, fabriquée à notre demande par Imasonic (Besançon, France) et dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Fréquence centrale : 1.5 MHz sans adaptation d'impédance
- Focalisation cylindrique de rayon 64 mm
- Hauteur des éléments de 20 mm
- Pas inter-éléments de 0.7 mm
- Largeur de la sonde de 89.6 mm

Cette sonde a été conçue pour être à la fois aussi sensible que possible pour détecter les signaux photoacoustiques d'une part, et soutenir une émission de puissance pour la thérapie d'autre part. La conception par le fabricant aboutit à un prototype dont l'interfaçage avec les électroniques a nécessité une adaptation d'impédance, réalisée en laboratoire (voir section suivante). Au cours de toutes les expériences, la sonde a systématiquement été utilisée avec son dispositif d'adaptation, que ce soit durant l'émission HIFU ou durant la détection photoacoustique.

La sonde comporte un thermocouple interne de type T (cuivre-constantan) au contact de l'élément piézoélectrique central, afin de suivre l'élévation de température inhérente à une



Figure IV.2 – Photographie de la sonde PAG-HIFU

émission HIFU prolongée pour la thérapie (voir section suivante).

IV.2.2 Électroniques

La sonde a été conçue pour fonctionner sur une électronique multi-voies de puissance, permettant également la détection de signaux ultrasonores, afin de réaliser d'une part la détection photoacoustique et d'autre part l'émission HIFU. L'électronique initialement prévue pour la thèse n'ayant pas été disponible à temps, la sonde a finalement été utilisée sur deux électroniques différentes, une pour la réception, une pour l'émission.

Électronique de réception

Pour la détection des signaux photoacoustiques, la sonde était connectée à une électronique de 128 voies, le système Open (Lecoeur Electronique, Chuelles, France). Le système Open (voir figure IV.3) contient une électronique d'émission et une électronique de réception à haut gain (gain réglable de 0 dB jusqu'à 79 dB). Deux connecteurs permettent de choisir entre mode de réception seul ou mode émission/réception, et un switch mécanique permet de connecter ou déconnecter physiquement les deux circuits selon la fonctionnalité choisie. L'électronique d'émission dans ce système ne permettant pas de fournir la puissance nécessaire à une émission d'ultrasons de haute intensité pendant plusieurs secondes, seule la fonction de réception a été utilisée.

Concernant la synchronisation du laser et de la détection ultrasonore, le système Open a été utilisé en esclave, déclenché par un signal issu du laser d'excitation (voir Fig. IV.1). Les tensions mesurées sont numérisées après amplification sur 4096 niveaux digitaux (ramenés entre -1 et 1) avec une fréquence d'échantillonnage de 80 MHz.

La voie n°1 du système a été découplée par le fabricant afin d'être accessible sur une connectique BNC. En connectant sur cette voie un générateur de signaux basse fréquence, on a pu déterminer la sensibilité du système en niveau digital par Volt (figure IV.4). Cette mesure



Figure IV.3 – Photographie de l'électronique de réception : système Open

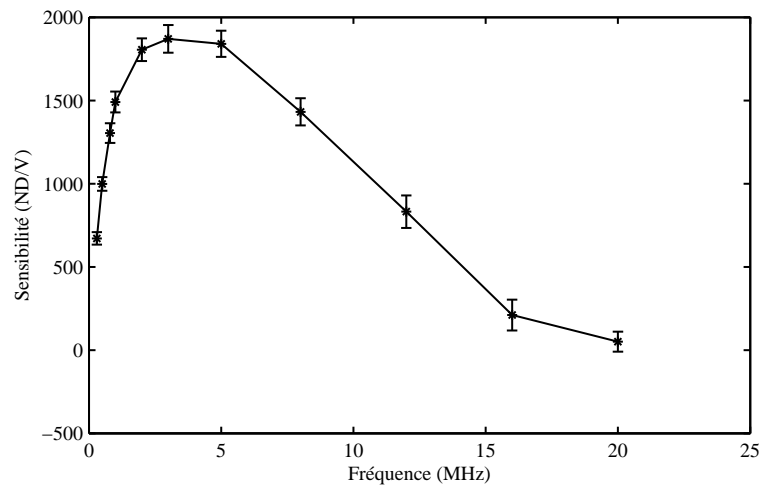


Figure IV.4 – Sensibilité du système Open en niveau digital par Volt, en fonction de la fréquence.

de sensibilité prend en compte le filtre numérique intégré dans le système, qui possède une fréquence de coupure haute de 12 MHz. Ce filtre étant inclus dans la chaîne de traitement des signaux par le système Open, il a été systématiquement pris en compte dans les calibrations. Comme le montre la figure IV.4, le système Open est adapté en réception à une gamme de fréquences allant typiquement de 1 à 8 MHz, pour le filtre numérique utilisé.

Electronique de puissance

L'émission HIFU a été réalisée en connectant la sonde à une électronique (voir figure IV.5) de laboratoire (non disponible commercialement), comprenant 200 voies programmables et indépendantes pour l'émission, et capable de générer une puissance électrique jusqu'à 16 W par voie.



Figure IV.5 – Photographie de l'électronique d'émission. Une partie seulement des voies BNC est montrée.

IV.2.3 Montage optique

La partie optique du montage concerne la source lumineuse utilisée pour fournir l'énergie nécessaire à la génération de l'effet photoacoustique. Il s'agit d'un faisceau laser, homogénéisé et guidé jusqu'à l'échantillon.

Laser

La source primaire de lumière utilisée est un laser Nd :YAG Q-Switched (Surelite II, Continuum, Santa Clara, CA, USA). Sur le principe, il s'agit d'une cavité laser où le milieu à gain est un barreau de Nd^{3+} dopé YAG, pompé par la décharge d'une lampe flash. En temps normal, lorsque le Q-switch est inactif la cavité est fermée et ne "lase" pas. Une impulsion électrique de haute tension active brièvement le Q-Switch et ouvre alors la cavité. La longueur d'onde de sortie de la cavité principale est de 1064 nm, pour une impulsion de durée moyenne 6 ns et d'énergie 650 mJ au maximum. L'énergie par impulsion peut être réglée indirectement en sélectionnant le délai entre la décharge de la lampe flash et l'ouverture du Q-Switch.

On a vu dans le chapitre I que la fenêtre optique des tissus biologiques se situe dans la gamme de longueurs d'onde [600-900 nm]. Les applications médicales en profondeur dans les tissus nécessitent donc en général une longueur d'onde accordable dans la fenêtre optique. Pour obtenir une accordabilité du laser, un oscillateur paramétrique optique (OPO) est utilisé. Il s'agit d'un dispositif basé sur un cristal non-linéaire installé dans une cavité de type Fabry-

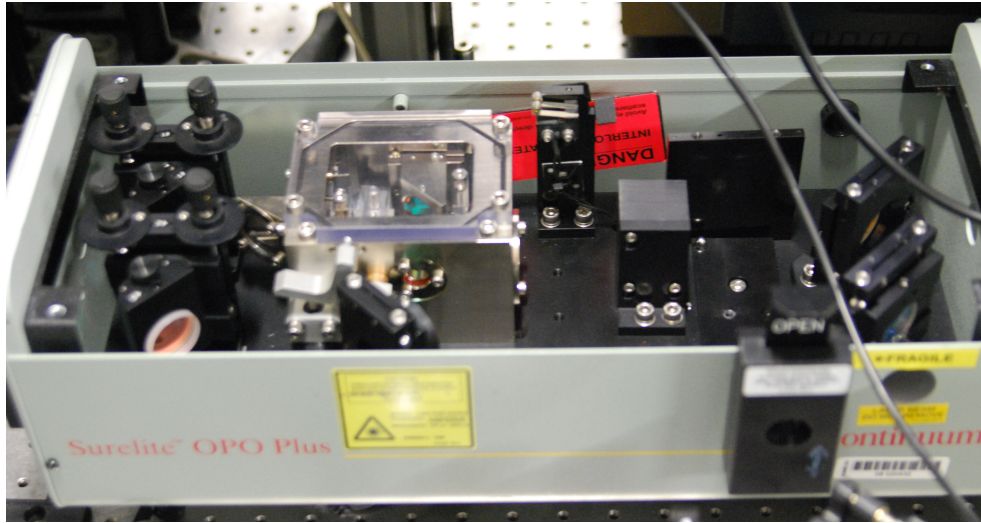


Figure IV.6 – Photographie de la cavité OPO en sortie du laser Surelite.

Pérot, qui convertit un faisceau de pompe en deux faisceaux de sortie. Un photon pompe de fréquence ω_1 est converti en un photon signal de fréquence ω_2 et un photon "idler" de fréquence ω_3 , respectant l'égalité : $\omega_1 = \omega_2 + \omega_3$. L'amplification du faisceau à la fréquence ω_2 par émission stimulée se fait à la condition d'accord de phase $\mathbf{k}_1 = \mathbf{k}_2 + \mathbf{k}_3$, c'est à dire lorsque la cavité est réglée à la résonance désirée. Le système est dit accordable puisque selon l'orientation du cristal dans la cavité on peut alors choisir la fréquence de résonance.

Notre dispositif utilise un montage OPO (voir figure IV.6) avec un cristal BBO (Surelite OPO Plus, Continuum, Santa Clara, CA, USA) . Pour obtenir une accordabilité dans la fenêtre optique celui-ci est alors pompé par un faisceau à 532 nm, obtenu par la génération de la seconde harmonique du faisceau primaire à 1064 nm. Le faisceau finalement obtenu est utilisé pour illuminer les échantillons et provoquer la génération photoacoustique.

Les caractéristiques du faisceau en sortie de la cavité OPO sont les suivantes :

- Longueur d'onde réglable de 650 nm à 950 nm
- Durée des impulsions : environ 3 ns
- Énergie par impulsion : 120 mJ maximum

Montage optique

La figure IV.7 schématise le montage optique utilisé. Le faisceau légèrement divergeant en sortie de cavité OPO est collimaté par une lentille L_1 de focale $f_1 = 500$ mm pour obtenir un diamètre de faisceau résultant de 20 mm. Un dernier système optique permet finalement d'homogénéiser spatialement le faisceau : il est constitué d'une lentille convergente L_2 de focale $f_2 = 400$ mm et d'un réseau de micro-lentilles (réseau circulaire, EDC-10, RPC Photonics, NY, USA). Ce montage assure une distribution homogène de fluence sur un disque de diamètre 30 mm dans le plan focal de L_2 . Dans ce plan le maximum de fluence que le laser peut fournir a été mesuré par une tête de mesure thermique (30A-P-SH-V1, Ophir Optronics, Jérusalem, Israël) à 8 mJ.cm^{-2} . On note que cette valeur de fluence est inférieure à la limite d'exposition

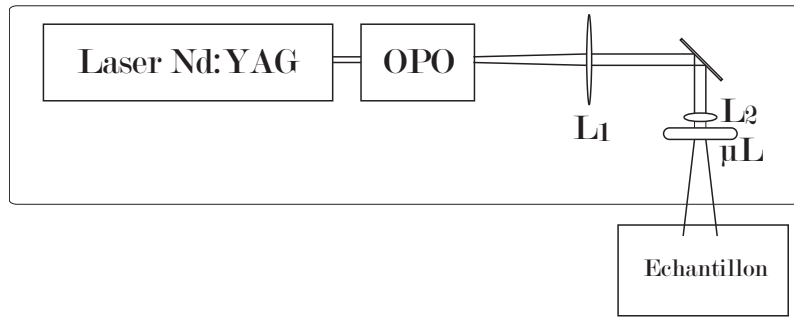


Figure IV.7 – Schéma de montage du banc optique

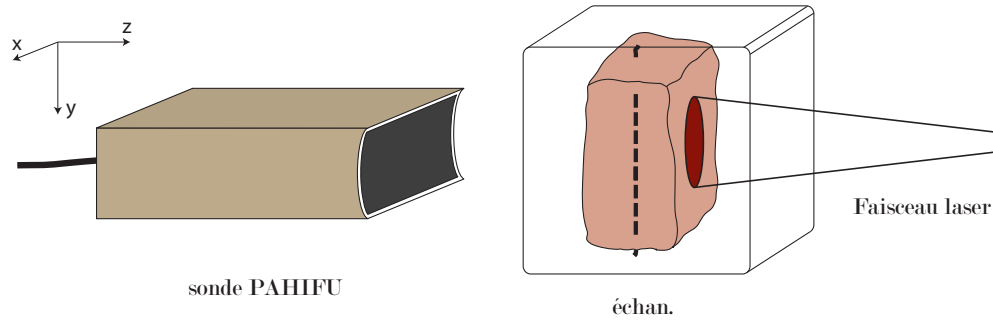


Figure IV.8 – Schéma d'illumination de l'échantillon contenant l'absorbeur cible. La détection photoacoustique est directe, c'est à dire opposée à la face éclairée.

aux laser pulsés nanosecondes fixée par la FDA à 20 mJ.cm^{-2} . Pour les expériences qui suivent, la longueur d'onde a été choisie constante et fixée à 700 nm : celle-ci a l'avantage d'appartenir à la fenêtre optique tout en étant dans le spectre visible afin de faciliter les réglages expérimentaux.

IV.2.4 Échantillons

Les expériences *in vitro* décrites dans ce chapitre ont pour but de prouver la faisabilité du guidage photoacoustique de lésions HIFU au cours d'un scénario idéalisé où le milieu imagé et traité est du tissu biologique.

Description

Les échantillons des expériences sont constitués d'une tranche de blanc de dinde de 3 cm d'épaisseur dans laquelle un fil noir (de type fil de couture) de section 0.5 mm a été inséré afin de servir de marqueur d'imagerie photoacoustique. L'axe d'insertion du fil est l'axe y (cf. fig. IV.8).

L'échantillon n'est pas plongé directement dans l'eau. Dans les manipulations HIFU impliquant l'immersion de viandes animales excisées, des problèmes liés aux réactions des tissus avec l'eau se présentent. Tout d'abord la pollution de l'eau par les chairs la rend moins transpa-

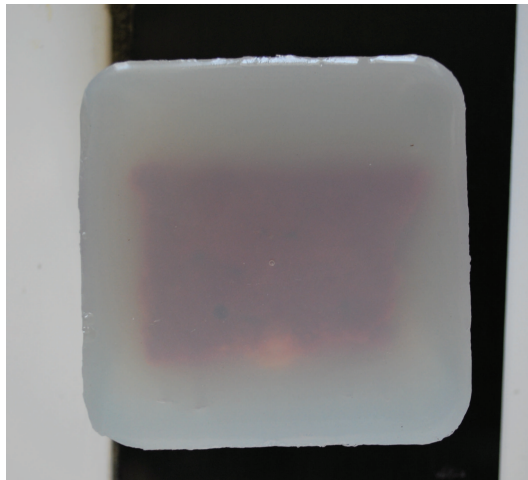


Figure IV.9 – Photographie d'un échantillon de foie de veau intégré dans la matrice de gel d'agar.

rente, empêchant l'expérimentateur de discerner les détails de l'échantillon, ce qui handicape lors des réglages optiques (positionnement du faisceau vis à vis du fil noir). De plus, un autre souci réside dans le phénomène de blanchiment de la viande en cas de séjour prolongé dans l'eau, qui nuit cette fois à la visualisation post-traitement de la lésion HIFU (dans le blanc de dinde, la lésion provoquée comporte un aspect blanc laiteux identique à la couleur que prend la viande en contact prolongé avec l'eau). Le protocole des manipulations consistait à détecter la zone marquée par le fil noir par imagerie photoacoustique. La sonde est alors branchée dans un deuxième temps sur l'électronique de puissance afin de créer la lésion à l'endroit marqué. Cette procédure en deux temps pouvait être relativement longue (de l'ordre de la vingtaine de minutes au minimum), ce qui entraînait la corruption de l'échantillon de dinde. Pour remédier à cela, la solution trouvée a été de couler le morceau de viande dans un bloc de gel (agar à 1.5% en masse) de $7 \times 7 \times 5 \text{ cm}^3$ afin de l'isoler de l'eau. La figure IV.9 montre un échantillon après moulage dans l'agar. Ainsi intégré dans l'agar, le morceau de viande pouvait être immergé pendant une demi-journée sans qu'une coloration blanche n'apparaisse (voir figure IV.18).

Protocole

L'échantillon une fois moulé et refroidi est installé sur le montage par l'intermédiaire d'un bâti. Il s'agit d'un support métallique dont les armatures permettent la fixation de l'échantillon et de la sonde de telle sorte que leurs positions relatives soient stables au cours des expériences. Le coulage des tissus biologiques dans un cube de gel trouve là son autre intérêt : le maintien de l'échantillon doit être parfait entre la phase de détection et celle d'émission des ultrasons thérapeutiques, tout mouvement intermédiaire pouvant entraîner des erreurs sur la position de la zone cible. L'ensemble du bâti a été déplacé entre la phase d'imagerie photoacoustique et la phase d'émission HIFU, les deux électroniques se trouvant aux moments des expériences dans deux bâtiments différents.

L'échantillon a été illuminé avec des impulsions de longueur d'onde 700 nm, et d'énergie de l'ordre de 50 mJ. La surface éclairée de la viande mesurant environ 30 mm de diamètre, la

fluence incidente était de l'ordre de 8 mJ.cm^{-2} . Le très fort contraste offert par le fil noir a permis de reconstruire une image exploitable après un tir unique (pas de moyennage) pour un gain électronique de 60 dB. Les signaux photoacoustiques obtenus ont été utilisés pour guider les HIFU sur l'absorbeur marquant la région à traiter : sur l'image photoacoustique reconstruite, l'opérateur pointe les coordonnées de la cible qui sont alors prises en compte dans le programme d'émission HIFU qui pilote le système électronique de thérapie. L'amplitude et le temps d'exposition de l'émission sur le blanc de dinde ont été choisis à partir des résultats sur la caractérisation de la sonde présentés dans la section suivante. Un temps d'exposition de 10 secondes et une intensité acoustique à la focale d'environ 1900 W.cm^{-2} ont permis de créer une lésion sur la zone marquée par l'absorbeur tout en limitant l'élévation de température dans la sonde PAG-HIFU.

IV.3 Caractérisation du dispositif de détection/thérapie

Les résultats de caractérisation de la sonde PAG-HIFU décrits dans cette section ont été obtenus en immersion dans l'eau d'une cuve.

IV.3.1 Adaptation d'impédance

La sonde PAG-HIFU fabriquée par Imasonic a été fournie sans aucune adaptation d'impédance. Son utilisation en laboratoire a d'abord nécessité une étape d'élaboration d'un système d'adaptation d'impédance électrique à l'émission.

L'impédance électrique de la sonde a été mesurée à l'aide d'un analyseur de réseau (ZVL3 Vector Network Analyzers, Rohde-Schwarz, Munich, Allemagne). La figure IV.10 montre les évolutions en fonction de la fréquence des parties imaginaire et réelle de cette impédance électrique pour une voie représentative de la sonde immergée dans l'eau. L'objectif étant de maximiser la puissance transmise à partir de l'électronique de puissance, l'adaptation d'impédance à l'émission consiste à annuler pour la fréquence d'émission d'intérêt la partie imaginaire capacitive de l'impédance de la sonde.

L'adaptation a été réalisée simplement en ajoutant une inductance en série à chaque voie de la sonde. L'inductance choisie dépend de la fréquence à laquelle on souhaite optimiser la transmission. A 1.4 MHz l'impédance mesurée dans l'eau est $Z = 28 - j400 \Omega$: à cette fréquence la partie imaginaire de l'impédance est compensée par une inductance de $47 \mu\text{H}(\pm 5\%)$. Ce type d'adaptation passive conduit à une transmission de la puissance relativement piquée à la fréquence pour laquelle a été calculée l'annulation de la partie imaginaire (cf. résultat ci-après sur la mesure de la puissance transmise au foyer de la sonde).

La connectique du système d'émission (relativement ancien, système dit "Hyper/Emetto") étant une connectique BNC, 128 boîtes individuelles d'adaptation ont été fabriquées, lors du stage de M2 de Romain Bollart. Dans la perspective d'une utilisation sur une seule et même électronique, en cours de fabrication par la société SuperSonic Imagine au moment des expériences, un câble incluant les adaptations d'impédances sur circuit imprimé a été également fabriquée à notre demande par la société Vermon. Lors de la phase de réception

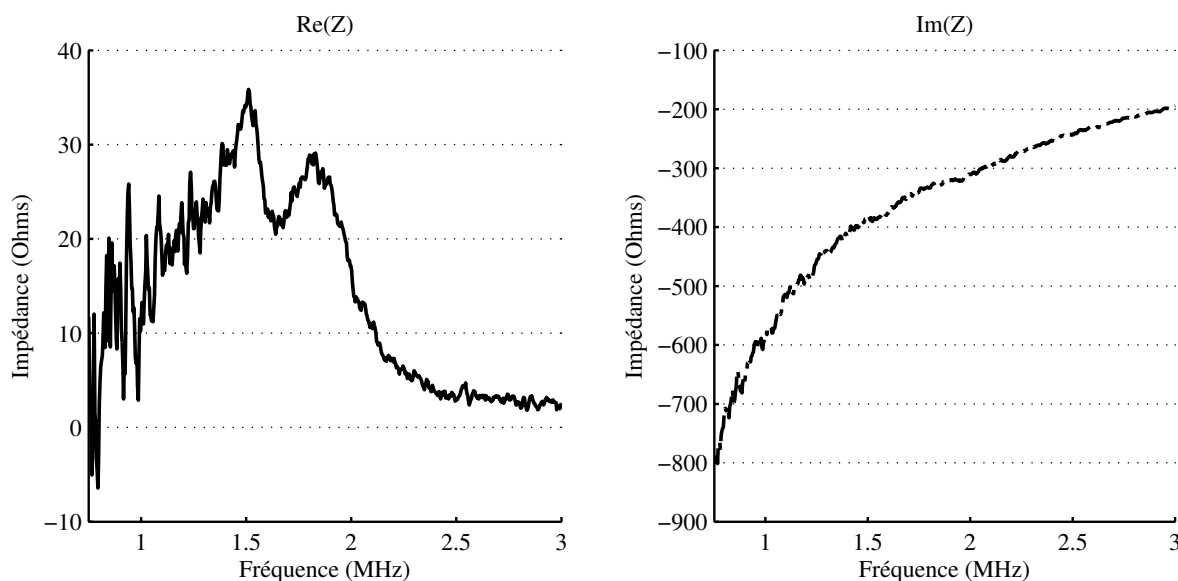


Figure IV.10 – Impédance électrique de sortie de la sonde PAG-HIFU immergée dans l'eau en fonction de la fréquence : partie réelle de l'impédance à gauche, et partie imaginaire à droite.

photoacoustique sur le système OPEN, ce connecteur a été utilisé afin de reproduire les mêmes conditions d'adaptation que lors de l'utilisation sur l'électronique d'émission. Nous avons constaté que l'adaptation d'impédance calculée et réalisée pour la phase d'*émission* s'est avérée n'avoir que peu très d'influence sur les caractéristiques de la sonde en *réception* (cf. section suivante).

Au moment de la rédaction finale de ce manuscrit, l'électronique d'émission/réception fabriquée par la société Supersonic Imagine a finalement été livrée au laboratoire, mais n'a pu être testée dans le temps disponible. Lors de son utilisation avec cette nouvelle électronique, la sonde PAG-HIFU sera connectée avec un seul et même câble incluant les adaptations d'impédance.

IV.3.2 Caractérisation de la sonde en détection

Sensibilité de la sonde

Protocole. La bande passante de la sonde en réception a été déterminée en illuminant directement sa surface par le laser. La très forte absorption optique due à la couche noire d'adaptation acoustique sur le devant de la sonde génère un signal photoacoustique ayant une largeur fréquentielle plus grande que celle de la sonde. Ceci vient du fait que le contenu fréquentiel d'un signal photoacoustique dépend fortement de la longueur de pénétration de la lumière dans la matière. Plus l'absorption est forte, plus l'épaisseur caractéristique sur laquelle la lumière est absorbée est faible et plus le signal photoacoustique créé contient de hautes fréquences. Sous cette hypothèse le signal généré par l'absorption d'une impulsion laser de 3 ns fournit une mesure directe de la réponse impulsionnelle de la sonde. Cette dernière,

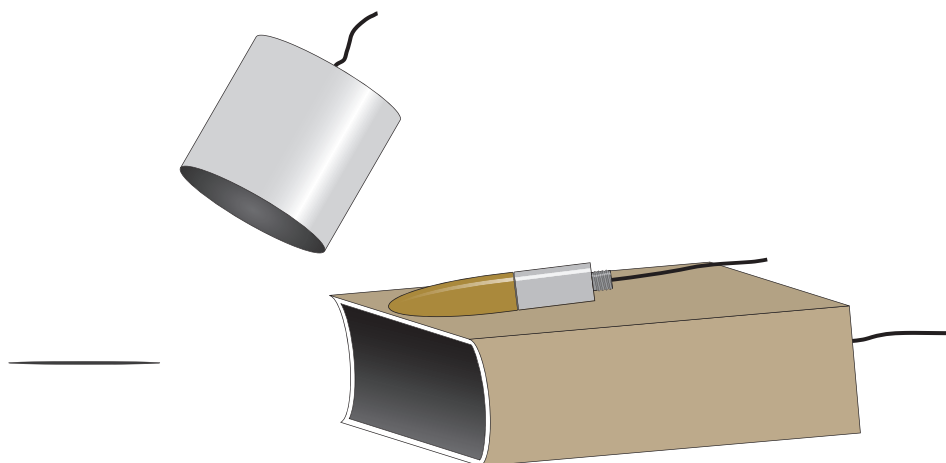


Figure IV.11 – Schéma de l'expérience de calibration en sensibilité de la sonde PAG-HIFU. Une aiguille en acier est placée au foyer de la barrette PAG-HIFU, insonifiée par un transducteur mono-élément. Les échos sont détectés par la barrette et un hydrophone placé au-dessus des éléments centraux. Les signaux issus de l'hydrophone permettent la calibration des éléments de la sonde.

convertie dans le domaine fréquentiel, nous donne alors accès à la réponse fréquentielle de la sonde en réception.

Afin d'évaluer dans l'absolu cette sensibilité, alors exprimée en V/MPa , la sensibilité absolue à une fréquence choisie a été mesurée. Pour ce faire, la pointe d'une aiguille en acier (rayon de courbure de l'ordre de quelques centaines de microns) alignée selon l'axe z de profondeur d'imagerie, a été placée à 64 mm de la sonde (correspondant à la focale en élévation) devant les éléments centraux. Un hydrophone calibré (HGL-200, Onda Corporation, Sunnyvale, CA, USA) a été installé quelques millimètres au dessus des éléments centraux de la sonde en face de la pointe (figure IV.11). Un transducteur focalisé mono-élément de fréquence centrale 1 MHz a été utilisé pour insonifier la pointe en envoyant un signal en continu de fréquence 1.3 MHz. Cette fréquence a été choisie comme un compromis entre la bande d'émission du transducteur mono-élément et la bande de réception de la sonde PAG-HIFU. L'onde ultrasonore diffusée par la pointe d'acier a été enregistrée simultanément sur l'hydrophone et sur les éléments centraux de la sonde. Il a été vérifié que l'hydrophone détectait un signal quasiment identique, à la position décrite sur la figure IV.11 d'un part, et quand il était placé à la place de la sonde PAG-HIFU d'autre part.

Cette calibration absolue à une fréquence donnée, combinée avec la mesure de la sensibilité relative en fonction de la fréquence, donne une calibration absolue complète pour tout le spectre fréquentiel. Finalement, cette procédure a permis de calibrer la sensibilité de la sonde en volt par amplitude de pression (mesurée au niveau des éléments) pour une onde quasi-sphérique provenant de la zone focale en élévation.

Résultats. La figure IV.12 montre la réponse impulsionnelle (3.a) et la réponse fréquentielle correspondante (3.b) de la sonde utilisée en mode réception. La largeur de bande à -6 dB mesurée est alors de 50% avec une fréquence centrale de 1.7 MHz approximativement. Il

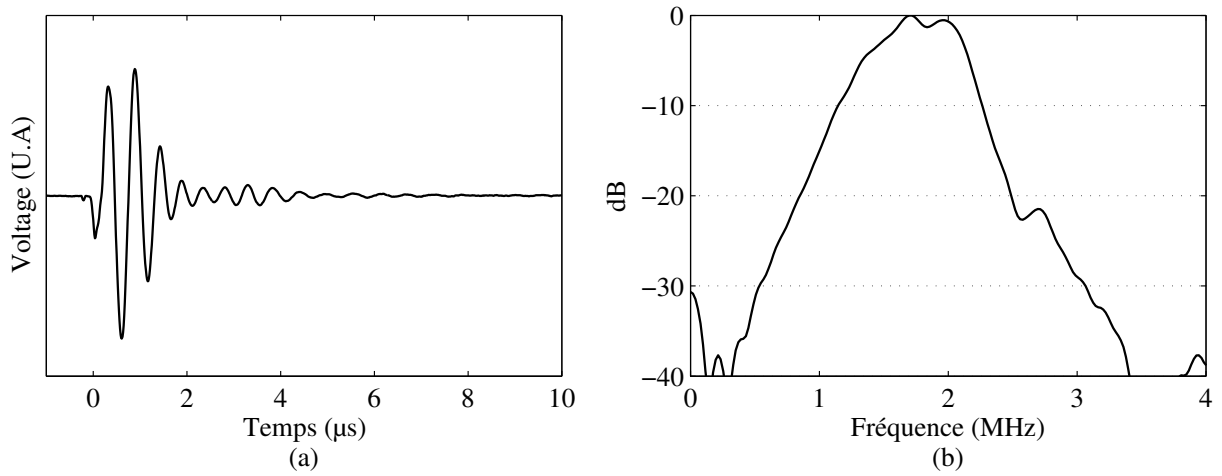


Figure IV.12 – (a) Réponse impulsionnelle en réception de la sonde. (b) Réponse fréquentielle correspondante. La sensibilité maximum en réception de la sonde vaut 40V/MPa (avant amplification)

est à noter que cette fréquence centrale est légèrement plus haute que celle donnée dans les spécifications de la sonde PAG-HIFU par Imasonic. Mais il faut souligner que ces mesures de sensibilité prennent en compte le système sonde+électronique de réception, cette dernière ayant aussi sa propre bande passante (voir Fig. IV.4). Le pic de sensibilité (à 0 dB sur la figure 3.b) correspond à une sensibilité absolue de 40V/MPa , l'unité de tension faisant référence à une mesure sur le connecteur branché sur l'électronique, *avant* l'étage d'amplification. La sensibilité est comparable à celle d'une barrette d'imagerie conventionnelle avec des caractéristiques similaires (fréquence, taille des éléments). Au maximum de gain permis par le système électronique (79dB), la sensibilité correspondante est alors 340 mV/Pa . Le système OPEN utilisé en réception admet jusqu'à 5 V en entrée, ce qui correspond à une pression, à amplification maximum, de 15 Pa pour le système sonde plus électronique. Le bruit électronique à amplification maximum a été mesuré approximativement à $50\text{ }\mu\text{V}/\sqrt{(Hz)}$ (après amplification à +79 dB), ce qui correspond à un niveau de bruit d'environ 100 mV dans la largeur de bande de 4 MHz, c'est à dire à une pression équivalente de bruit de 0.25 Pa au niveau des éléments de la sonde. Il est entendu que toutes ces données ont été calculées pour des ondes de pression sphériques émises depuis le point focal de la barrette (distance 64 mm), et prennent en compte la grande étendue des éléments.

La figure IV.13 montre la réponse impulsionnelle de la sonde en l'absence d'adaptation. La fréquence centrale ainsi que la largeur de bande à -6 dB sont sensiblement les mêmes que celles mesurées avec adaptation d'impédance (optimisant l'émission). Comme mentionné précédemment, on constate donc que l'adaptation d'impédance à l'émission s'avère n'avoir que peu d'influence sur les caractéristiques de la sonde en réception.

Fonction d'appareil (PSF)

La résolution spatiale photoacoustique a été estimée sur l'image d'un cheveu noir fin placé à 64 mm de la sonde dans l'eau, perpendiculaire au plan d'imagerie, le faisceau laser illuminant

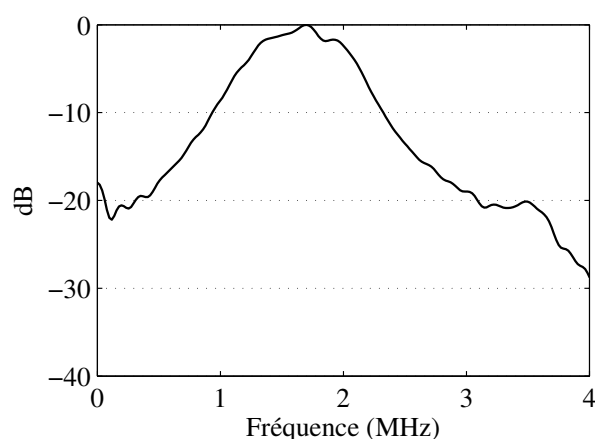


Figure IV.13 – Réponse impulsionnelle de la sonde en l'absence de dispositif d'adaptation d'impédance

directement le cheveu. Un algorithme "delay and sum" a été utilisé pour reconstruire l'image photoacoustique de ce cheveu noir, fournissant ainsi la fonction d'appareil (PSF) caractéristique de la sonde. Le diamètre approximatif du cheveu était de $100\ \mu\text{m}$ environ, bien plus petit que la PSF mesurée, justifiant à posteriori l'utilisation d'un cheveu pour une telle mesure.

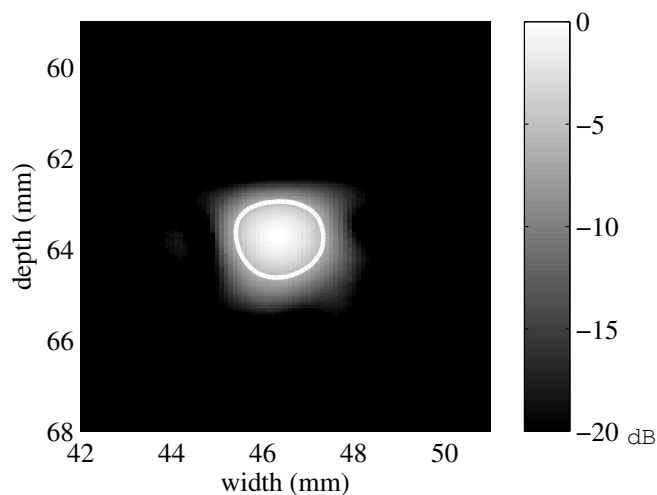


Figure IV.14 – Fonction d'appareil de la sonde mesurée à l'aide d'un cheveu noir fin comme absorbeur ponctuel. Le contour blanc indique la zone focale à -6 dB.

La figure IV.14 montre la fonction d'appareil de la sonde tirée de l'émission photoacoustique du cheveu noir fin, utilisant toute l'ouverture de la sonde et aucune apodisation pour la reconstruction de cette image. La région focale à -6 dB délimitée par le contour blanc a une dimension transverse de 1.5 mm et axiale de 2 mm.

IV.3.3 Emission d'ultrasons focalisés de haute intensité

Pour toutes les expériences avec HIFU, la sonde PAG-HIFU est immergée dans une cuve remplie d'eau filtrée, dégazée et à température ambiante (environ 23°C). Pour tester les performances de la sonde pour l'hyperthermie, les ultrasons sont focalisés par loi de retard sur les transducteurs à une fréquence de consigne fixée. Le point focal est calculé pour une profondeur définie par la focale en élévation : on obtient alors l'intensité acoustique la plus grande pouvant être générée par la barrette. Un hydrophone calibré et conçu pour soutenir une émission HIFU (HNA-0400, Onda Corporation, Sunnyvale, CA, USA) est placé à la focale à l'aide d'une procédure de recherche de maximum d'intensité basée sur des micro-déplacements motorisés. Cet hydrophone est utilisé pour mesurer la pression et la forme d'onde acoustique au foyer en fonction des différentes conditions de tir.

IV.3.4 Pression au foyer

Comme la sensibilité de l'hydrophone est significativement dépendante de la fréquence dans le domaine spectral de la sonde, et que la forme d'onde très fortement non-linéaire contient de nombreuses harmoniques de la fréquence fondamentale, la procédure suivante a été suivie pour obtenir les formes d'ondes de pression "vraies" à partir des mesures de signaux électriques avec l'hydrophone :

- La forme d'onde en volt est obtenu par lecture sur un oscilloscope.
- Calcul de la transformée de Fourier des signaux électriques.
- Le spectre fréquentiel obtenu est converti en valeur absolue de pression grâce aux courbes de calibration en fréquence fournies par le fabricant de l'hydrophone.
- Le signal en unité de pression est finalement obtenu par transformée de Fourier inverse du spectre modifié dans l'étape précédente.

La figure IV.15.b montre un exemple d'onde de pression obtenue au foyer à la fréquence nominale d'émission 1.35 MHz. Les amplitudes des pics de pression sont $p_+ = 15$ MPa et $p_- = -5$ MPa, ce qui correspond à une intensité acoustique de l'ordre de 1900 kW.cm⁻², intensité obtenue à partir de l'équation IV.1.

Bande d'émission

Pour estimer la largeur de la bande fréquentielle d'émission, il a fallu déterminer l'intensité acoustique au foyer de la sonde en fonction de la fréquence nominale d'émission. Sur une gamme allant de 1 MHz à 1.7 MHz cette intensité a été calculée à partir de la formule classique :

$$I_\nu = \frac{1}{\rho_0 c_0} \cdot \frac{1}{T} \int_0^T p_\nu^2(t) dt \quad (\text{IV.1})$$

L'équation IV.1 n'est qu'une approximation pour les champs acoustiques fortement non-linéaires [Hamilton and Blackstock, 2008], cependant le but ici est de fournir des ordres de grandeurs réalistes afin de pouvoir comparer avec les publications de la communauté HIFU

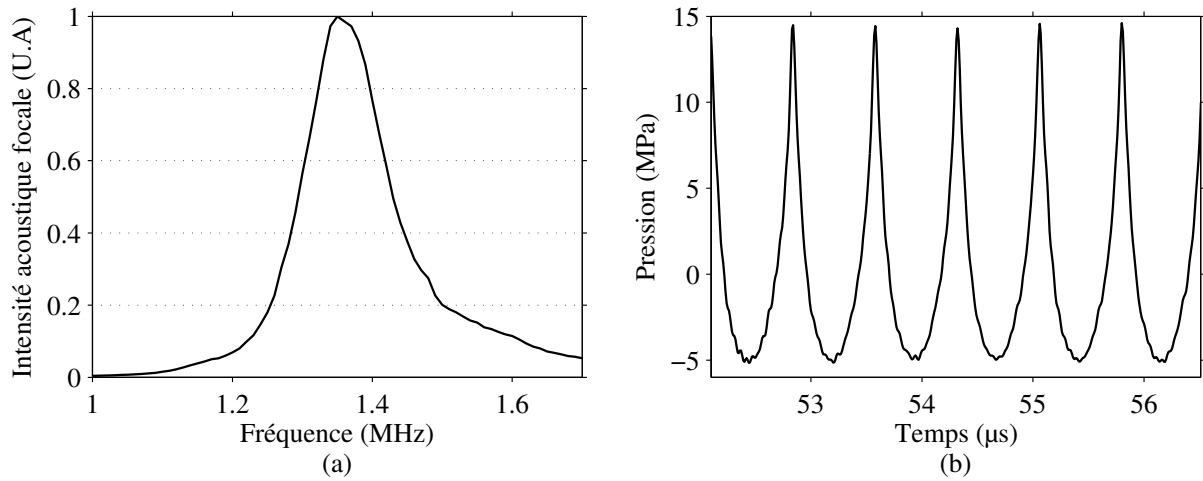


Figure IV.15 – (a) Intensité acoustique au point focal mesurée à l'hydrophone, en fonction de la fréquence d'émission de la barrette PAG-HIFU. (b) Onde acoustique détectée au foyer pour une fréquence d'émission de $f = 1.35$ MHz.

(dans lesquelles est majoritairement utilisée cette formulation du calcul d'intensité acoustique au foyer de transducteurs HIFU).

La figure IV.15.a montre l'intensité acoustique mesurée dans l'eau avec l'hydrophone (HNA-400, Onda) à la focale en fonction de la fréquence. Elle permet de visualiser l'impact de l'adaptation d'impédance passive à l'aide des inductances : il apparaît une résonance en fréquence à l'émission. La fréquence optimale en émission est ici de 1.35 MHz.

IV.3.5 Elevation interne de température

La thérapie par HIFU a été décrite dans le chapitre II comme une procédure d'émission d'ultrasons focalisés pendant un temps suffisamment long pour générer une lésion dans les tissus biologiques ciblés. Cette longue durée d'émission signifie que la sonde doit alors dissiper une grande quantité d'énergie, d'une part de nature acoustique, utile pour la thérapie, d'autre part par dissipation thermique dans la sonde due aux pertes électriques et mécaniques. La capacité de la sonde PAG-HIFU à supporter le mode HIFU dépend alors de la température atteinte dans ses éléments piézoélectriques et de leur résistance à cet échauffement. Pendant les expériences HIFU, la température de la sonde a été suivie en temps réel à l'aide du thermocouple intégré, branché sur une console de lecture (TC-08, Pico Technology, UK). Toute augmentation trop brutale et/ou trop intense de la température est repérée, ce qui permet de stopper le programme pilotant la procédure HIFU avant un possible endommagement des éléments de la sonde. Les spécifications données par le fabricant Imasonic étaient de ne pas dépasser une limite de 60°C .

La figure IV.16 montre la montée en température mesurée avec le thermocouple, pour une émission HIFU de 10 secondes correspondant à la forme d'onde de pression montrée en figure IV.15.b. La sonde était immergée dans une grande cuve d'eau à la température de la pièce (23°C), sans circulation. Le maximum de température atteint par les éléments de la

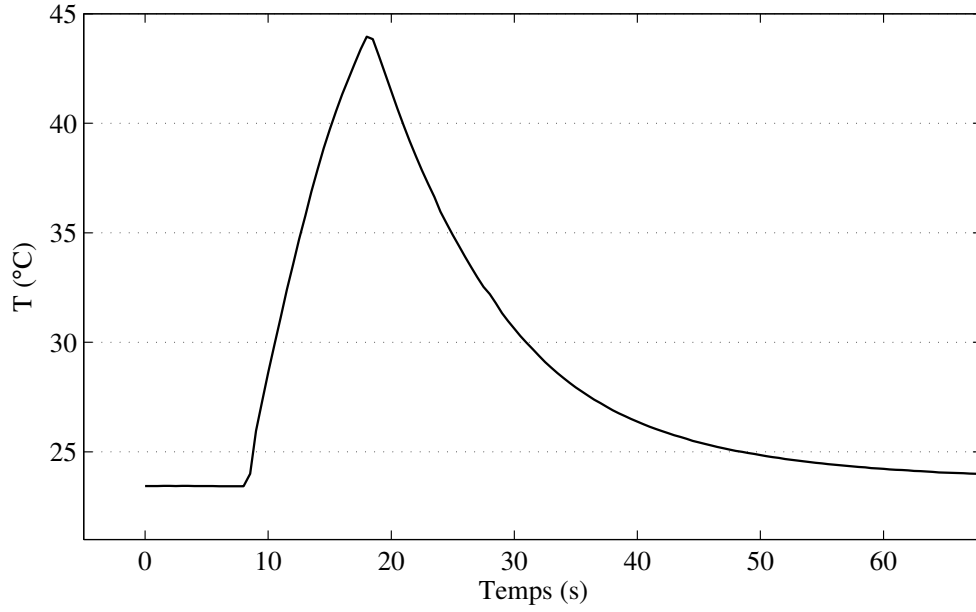


Figure IV.16 – Température dans la sonde pour une émission HIFU de 10 s à $I = 1900 \text{ kW.cm}^{-2}$.

sonde dans ces conditions était approximativement 43°C , bien en dessous de la température limite de 60°C prescrite par le fabricant.

Cette variation de température de la sonde peut être décrite de manière satisfaisante par un modèle de diffusion thermique simple du premier ordre :

$$\frac{dT_p(t)}{dt} = \alpha_T(T_e - T_p(t)) + P_e \quad (\text{IV.2})$$

où $T_p(t)$ est la température de la sonde, et T_e la température de l'eau autour de la sonde. Ce modèle suppose que la température augmente au travers du terme source P_e (proportionnel à la puissance dissipée dans la sonde), et diminue proportionnellement à la différence entre la température de la sonde et la température de l'eau environnante (supposée constante). Bien que très simple, ce modèle est bien ajustable aux mesures comme décrit ci-après.

L'équation ci-dessus admet la solution exponentielle suivante :

$$T_p(t) = T_e + \frac{P_e}{\alpha_T} + \left(T_0 - T_e - \frac{P_e}{\alpha_T}\right) e^{-\alpha_T t} \quad (\text{IV.3})$$

où T_0 est la température initiale.

L'évolution de la température dans la sonde se fait en deux phases, l'une d'échauffement pendant l'émission HIFU, l'autre de refroidissement après les HIFU (Fig IV.16).

Pendant la première phase, on a $P_e > 0$ constant. En considérant que la sonde est initialement

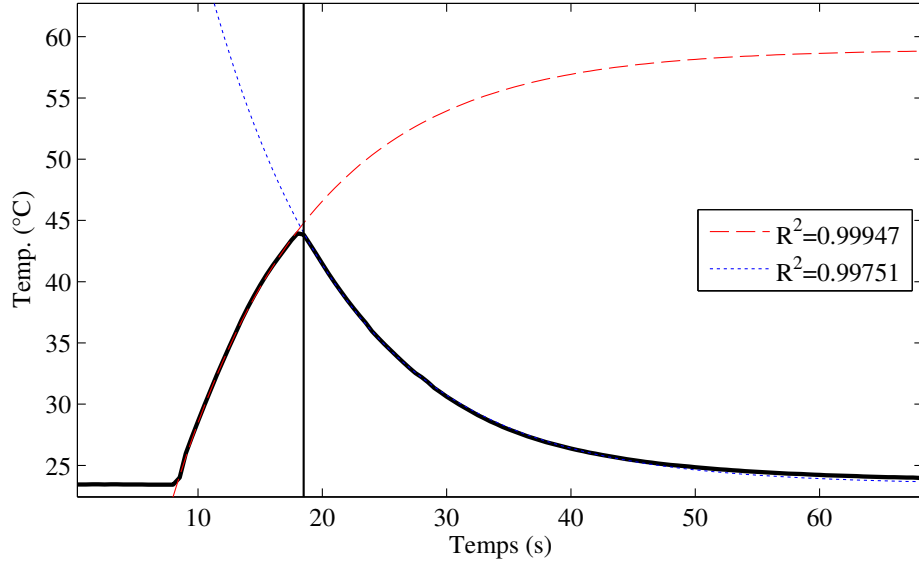


Figure IV.17 – Temperature mesurée dans la sonde et courbes ajustées déduites du modèle, pour une émission HIFU de 10 s à $I = 1900 \text{ kW.cm}^{-2}$.

à l'équilibre thermique dans l'eau ($T_o = T_e$), on obtient l'évolution suivante :

$$T_p(t) = T_e + \frac{P_e}{\alpha_T} (1 - e^{-\alpha_T t}) \quad (\text{IV.4})$$

Au temps t_f l'émission HIFU prend fin, les éléments ont atteint la température maximale T_f et la température commence à relaxer, il s'agit de la deuxième phase de refroidissement, dont la température suit la loi suivante dérivée de l'équation (IV.3) avec $T_0 = T_f$ et $P_e = 0$:

$$T_p(t) = T_e + (T_f - T_e)e^{-\alpha_T(t-t_f)} \quad (\text{IV.5})$$

La figure IV.17 montre sur une même courbe la température de la sonde pour une chauffe de 10 secondes, tirée des données expérimentales, et les deux courbes obtenues par ajustement du modèle décrit ci-dessus. Bien que très simple, le modèle est donc très bien adapté pour décrire le processus de chauffe et de relaxation de température dans la sonde durant la thérapie HIFU, à l'aide de deux paramètres. Les valeurs numériques des paramètres ajustés sont les suivantes :

$$\alpha_T \sim 0.089 \text{ s}^{-1} \quad (\text{IV.6})$$

$$P_e \sim 3.2 \text{ K.s}^{-1} \quad (\text{IV.7})$$

Dans le cadre d'un protocole de thérapie HIFU avec la sonde PAG-HIFU, la connaissance de ces paramètres permet d'estimer la montée en température suite à une tension de consigne et une durée d'émission données, et donc de planifier les émissions de façon à rester dans les limites d'utilisation de la sonde.

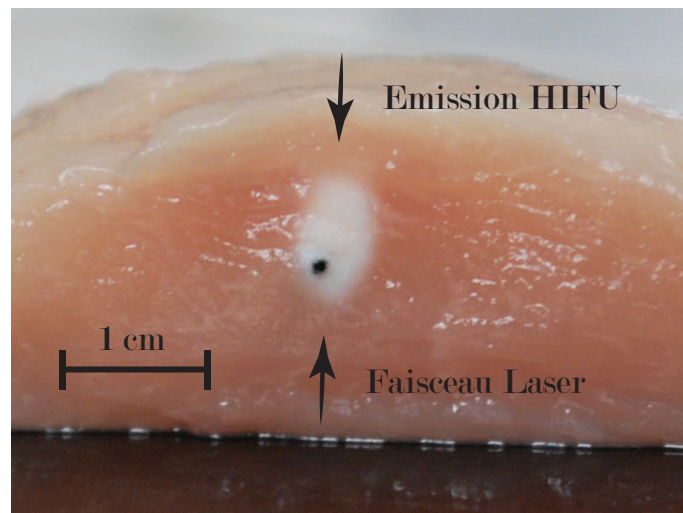


Figure IV.18 – Lésion obtenue *in vitro* dans du blanc de dinde par émission HIFU guidée par l'image photoacoustique de l'absorbeur optique

IV.4 Mise en oeuvre

La figure IV.18 illustre le résultat final de ces expériences. Elle montre une lésion obtenue en ciblant un fil noir suivant la méthode décrite en début de chapitre : la focalisation des ultrasons de haute intensité est guidée par l'image photoacoustique de l'absorbeur optique. Sur cette figure l'illumination par le laser vient du bas tandis que l'émission HIFU arrive par le haut. Cette lésion a été obtenue avec une exposition de 10 secondes et une intensité focale de 1900 W.cm^{-2} . Les conditions utilisées ici montrent que même avec une chauffe suffisante pour obtenir une lésion en 10 s, la hausse de température dans la sonde était suffisamment basse pour éviter tout endommagement.

IV.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré expérimentalement que l'on pouvait imager par photoacoustique et traiter par HIFU un échantillon de tissu *in vitro* avec une même sonde ultrasonore. Bien que l'idée de guider la thérapie ultrasonore par la photoacoustique ait déjà été introduite précédemment [Bossy et al., 2006] [Funke et al., 2009], il s'agit des premiers travaux utilisant ce principe avec une seule et même sonde pour le guidage et la thérapie.

Pour réaliser notre preuve de concept plusieurs conditions idéales ont été réunies. Tout d'abord l'absorbeur choisi était unique et son pouvoir absorbant particulièrement élevé. De plus la profondeur de cet absorbeur dans l'échantillon était relativement faible, de l'ordre du cm. Ces conditions ont permis la refocalisation. Le procédé utilisé pour la refocalisation montré ici est dépendant de l'opérateur puisque il s'agissait d'utiliser les informations de localisation données par la détection photoacoustique pour paramétrer l'émission HIFU, afin de prouver le concept de guidage photoacoustique des HIFU. Une utilisation plus automatisée pour des applications temps-réel supposerait par exemple d'utiliser directement les données brutes

d'imagerie afin de refocaliser par retournement temporel. De plus, pour ces expériences deux électroniques ont dû être utilisées pour la détection puis l'émission, une électronique unique n'étant pas disponible à ce moment là. Le fait de devoir commuter entre les deux rend le temps-réel impossible.

Un autre défi dans la mise en oeuvre de la méthode proposée apparaît, qui n'a pas été pris en compte jusque là. Les échantillons utilisés ici présentaient un fort contraste d'imagerie du fait de la présence du fil noir très absorbant, ce qui rendait négligeables les signaux issus de l'absorption des tissus. Cependant dans la pratique, la profondeur des zones à traiter de même que des absorbeurs biocompatibles probablement moins absorbant, induiraient de faibles niveaux de signaux au dessus du bruit de fond photoacoustique. Il devient dès lors nécessaire de pouvoir discerner et sélectionner la zone d'intérêt parmi des tissus complexes optiquement. Dans un travail précédent [Funke et al., 2009], il a été démontré qu'il est possible de détecter sélectivement un agent de contraste photoacoustique (un tube d'encre verte) dans un milieu avec un puissant signal de fond photoacoustique (modélisé par une forêt de tubes remplis d'encre de chine noire) en se basant sur la dépendance en longueur d'onde de l'agent de contraste.

Dans le prolongement de cette étude, nous nous sommes alors intéressés à des agents de contraste prometteurs en imagerie photoacoustique pour la médecine : les nanoparticules d'or. Tout comme les encres utilisées dans [Funke et al., 2009] l'absorption des nanoparticules d'or est très dépendante de la longueur d'onde. De ce fait elles seraient également adaptées à une détection basée sur une approche multispectrale.

Cette approche multispectrale souffre cependant de limites. *In vivo* il existe quantité de molécules absorbant également sélectivement la lumière (mélanine, hémoglobine, et autres protéines, sang, peau, eau, etc...) chacune avec un spectre spécifique. La somme de chacune de ces contributions rend la réponse photoacoustique des tissus biologiques elle-même très dépendante de la longueur d'onde.

Partant de ce constat, nous avons alors choisi d'étudier sous un autre angle les qualités d'agents de contraste des nanoparticules. Leur très forte absorption, localisée sur une particule de taille nanométrique, nous a amenés à nous interroger sur les mécanismes de génération photoacoustique sous-jacents. Parmi ces mécanismes, les effets non-linéaires thermoélastiques qui peuvent contribuer au signal photoacoustique ont particulièrement retenu notre attention.

Chapitre V

Etude théorique de la génération photoacoustique par une nanosphère d'or en régime thermoélastique

Table des matières

V.1 Introduction	80
V.2 Modèle physique	81
V.2.1 Modèle thermique	81
V.2.2 Modèle élastique	83
V.2.3 Comparaison de la dilatation thermique dans l'or et dans l'eau	84
V.3 Méthode de résolution	85
V.3.1 Problème thermique	85
V.3.2 Problème élastique	87
V.4 Résultats	91
V.4.1 Régime linéaire	91
Origine de l'onde photoacoustique	91
Couronne d'eau contributive	94
Comparaison avec le modèle de l'absorbeur ponctuel	96
V.4.2 Régime non-linéaire	97
Analyse du modèle de l'absorbeur ponctuel	97
Prédictions pour des nanosphères de taille finie	100
Dépendance du signal en T_0	106
V.5 Discussion	107

V.1 Introduction

Ce chapitre a pour objectif l'étude théorique de la génération d'onde photoacoustique par une nanosphère d'or unique. On cherche à décrire et quantifier les mécanismes physiques impliqués. L'approche mise en oeuvre est semi-analytique pour la partie thermique, et numérique pour la partie acoustique.

Dans un premier temps, nous avons considéré les propriétés thermodynamiques des matériaux comme indépendantes de la température. On souhaite d'abord, en se restreignant à la génération photoacoustique en régime linéaire, évaluer l'impact de la taille finie des nanosphères. Nous avons présenté dans le chapitre III une étude démontrant expérimentalement qu'en régime nanoseconde, c'est l'eau entourant la nanoparticule qui contribuait essentiellement à l'énergie photoacoustique rayonnée [Chen et al., 2012]. La contribution relative de l'eau par rapport à celle de l'or est ici étudiée théoriquement, puis dans le cas d'une génération prédominante dans l'eau nous dégageons alors une loi d'échelle reliant la taille de la couche d'eau émettrice aux caractéristiques de l'impulsion laser. Finalement, les résultats numériques obtenus dans cette approche sont comparés avec le modèle analytique de l'absorbeur ponctuel présenté dans le chapitre I.

Dans un deuxième temps, nous étudions les conséquences de la dépendance en température du coefficient de dilatation thermique de l'eau $\beta(T)$, conduisant à une génération photoacoustique non-linéaire par la nanosphère d'or. Dans le chapitre III, nous avons évoqué la possibilité qu'un certain nombre de mécanismes puissent causer une émission d'onde photoacoustique non-linéaire en fonction de l'énergie déposée (par exemple la cavitation d'eau vaporisée autour de la particule [Egerv et al., 2009], la saturation d'absorption des particules [Zharov, 2011], ou l'agrégation de ces particules [Nam et al., 2012]). Dans cette thèse, nous nous sommes limités au régime thermoélastique, notamment du fait de la gamme de fluence restreinte au champ d'application de l'imagerie biomédicale (fluence maximum admissible en régime nanoseconde de $\Phi = 20 \text{ mJ.cm}^{-2}$). Dans toute la suite le terme non-linéaire ne fera référence qu'au régime non-linéaire thermoélastique, dont la dépendance en température du coefficient de dilatation thermique est à l'origine.

Certaines conséquences de cette dépendance en température de $\beta(T)$ ont été étudiées dans le cadre du modèle de l'absorbeur ponctuel [Calasso et al., 2001]. Les auteurs ont donné une expression analytique en régime nanoseconde de la pression photoacoustique émise par un absorbeur ponctuel (mais de section efficace d'absorption *finie*). Nous nous sommes alors penchés sur les prédictions théoriques qualitatives qui pouvaient en être déduites : nous définissons notamment une énergie critique absorbée, au-delà de laquelle le poids de la contribution non-

linéaire prend le pas sur celui de la contribution linéaire. Nous montrons également que la non-linéarité photoacoustique dépend fortement du contenu fréquentiel de l'onde photoacoustique émise.

Le modèle de l'absorbeur ponctuel ne tient par nature pas compte de la taille finie des nanosphères d'or. Or comme nous le montrons par la suite, les effets de tailles finies peuvent s'avérer très importants, en particulier en régime non-linéaire. La prise en compte de la taille finie des nanoparticules ne peut se faire analytiquement que dans des cas extrêmement particuliers [Egerev et al., 2009], inadaptés à notre problématique. C'est dans ce contexte que nous avons recouru à une méthode de résolution numérique de la génération photoacoustique. En régime thermoélastique, les phénomènes non-linéaires reposent sur l'existence d'un champ de température intense et local autour des nanoabsorbeurs. Lors de l'illumination d'une nanosphère d'or par un faisceau laser de durée τ_p , on peut définir une longueur caractéristique de diffusion de la température dans l'environnement aqueux : $d_{th} = \sqrt{\chi_{eau}\tau_p}$. Dans le cas d'impulsions longues de l'ordre de la nanoseconde, cette distance caractéristique vaut typiquement $d_{th} \sim 10$ nm, soit une distance du même ordre que la taille caractéristique des nanoparticules d'or utilisées en biomédecine. Il n'est alors a priori pas possible de négliger l'influence de la taille des nanoparticules sur le calcul du champ de température transitoire local, d'où l'intérêt d'une approche numérique. L'approche numérique nous permet ensuite d'établir des prédictions comportementales quantitatives en fonction des paramètres du problème tels que la taille des nanosphères et la température d'équilibre du milieu.

Le fait de s'être restreint au cas de nanosphères d'or permet d'une part de simplifier les équations des modèles thermique et acoustique en symétrie sphérique, et d'autre part de réduire grandement le coût des calculs numériques. La première section présente les modèles physiques utilisés. Dans un second temps, nous présentons les méthodes de résolution correspondantes (approche semi-analytique pour la partie thermique, approche différences finies en temps pour la partie élastique). La troisième et principale section du chapitre présente les résultats obtenus, discutés dans la dernière section.

V.2 Modèle physique

Dans la matière condensée, les équations thermiques et acoustiques du problème photoacoustique peuvent être découplées (cf. chapitre I et annexe A) : le problème thermique est indépendant du problème acoustique, et le champ de température qui s'en déduit est alors utilisé comme terme source dans l'équation du problème acoustique. C'est dans ce cadre que nous traitons le cas de la nanosphère d'or solide, immergée dans l'eau.

V.2.1 Modèle thermique

On décrit ici l'évolution du champ de température dans une nanosphère d'or de rayon R_s illuminée par une impulsion laser, et dans son environnement aqueux. Nous considérons un régime d'illumination de durée suffisamment longue (grand devant quelques ps) pour pouvoir considérer la température comme homogène dans tout le volume de la sphère (cf. chapitre III) ; en d'autres termes le champ de température à l'intérieur de la particule ne dépend que de

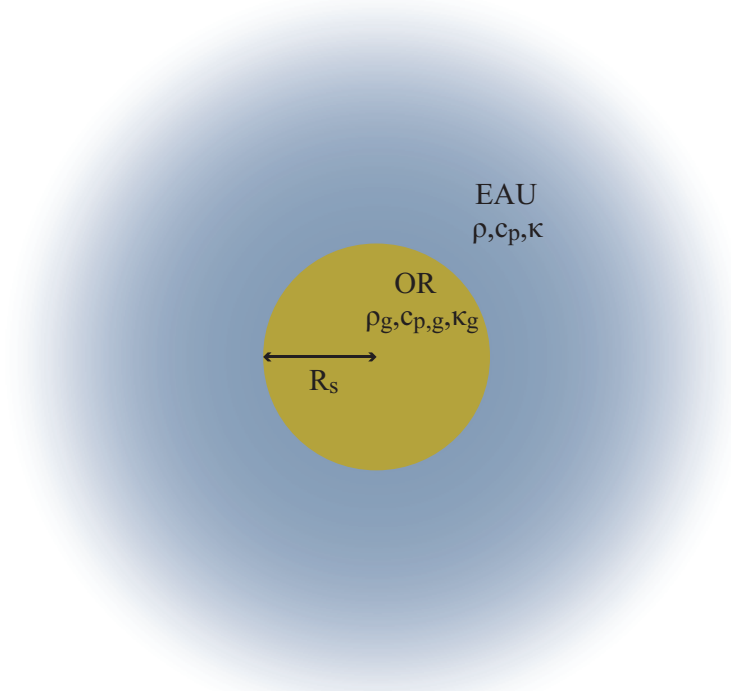


Figure V.1 – Schéma : nanosphère d'or dans l'eau avec les constantes thermodynamiques respectives

la variable temporelle. Le problème thermique se traduit alors par un système d'équations dérivées de l'équation (I.5), discutée dans le chapitre I :

$$\rho_g c_{p,g} \frac{\partial T_g}{\partial t}(t) = \frac{3\kappa}{R_s} \frac{\partial T_e}{\partial r}(R_s^+, t) + \frac{\sigma_a(R_s) \Phi_0}{\frac{4}{3}\pi R_s^3} \frac{1}{\tau_p} f\left(\frac{t}{\tau_p}\right) \quad (\text{V.1a})$$

$$\rho_c c_p \frac{\partial T_e}{\partial t}(r, t) = \kappa \Delta T_e(r, t), \quad r > R_s \quad (\text{V.1b})$$

où les constantes thermodynamiques de base sans indice sont celles de l'eau, et avec l'indice g celles de l'or. $\sigma_a(R_s)$ est la section efficace d'absorption de la nanosphère de rayon R_s , Φ_0 la fluence incidente, $T_e(r, t)$ la température dans l'eau et $T_g(t)$ la température dans la nanosphère d'or. La fonction f est la fonction d'illumination adimensionnée représentant l'évolution temporelle de l'impulsion lumineuse, et vérifiant $\int_{-\infty}^{+\infty} f(u) du = 1$. Les conditions aux limites du problème sont les suivantes :

$$T_e(R_s^+, t) = T_g(t) \quad (\text{V.2})$$

$$T_e(r \rightarrow \infty, t) = T_0 \quad (\text{V.3})$$

$$T_g(r, 0) = T_e(r, 0) = T_0 \quad (\text{V.4})$$

où T_0 est la température d'équilibre de la solution. La première équation traduit une hypothèse de continuité de la température à l'interface eau/or. Cette hypothèse suppose négligeable les effets de la résistance thermique interfaciale [Baffou and Rigneault, 2011], et sera discutée à la fin de ce chapitre.

La figure V.1 représente schématiquement une nanosphère d'or dans l'eau, avec les principales constantes thermodynamiques impliquées dans le problème thermique. Pour une impulsion infiniment brève on peut calculer analytiquement la solution $G(r, t)$ de ce système d'équations (V.1), c'est à dire trouver la fonction de Green du problème. En suivant la méthode décrite dans l'annexe B, on obtient la solution suivante :

$$G_g(t) = \frac{1}{\alpha_1 - \alpha_2} \left(\alpha_1 e^{\alpha_1^2 \frac{t}{\tau_{th}}} \operatorname{erfc} \left(\alpha_1 \sqrt{\frac{t}{\tau_{th}}} \right) - \alpha_2 e^{\alpha_2^2 \frac{t}{\tau_{th}}} \operatorname{erfc} \left(\alpha_2 \sqrt{\frac{t}{\tau_{th}}} \right) \right) \quad (\text{V.5a})$$

$$G_e(r, t) = \frac{R_s}{r(\alpha_1 - \alpha_2)} \left(\alpha_1 e^{\alpha_1 \frac{r-R_s}{R_s} + \alpha_1^2 \frac{t}{\tau_{th}}} \operatorname{erfc} \left(\frac{r-R_s}{2R_s \sqrt{\frac{t}{\tau_{th}}}} + \alpha_1 \sqrt{\frac{t}{\tau_{th}}} \right) - \alpha_2 e^{\alpha_2 \frac{r-R_s}{R_s} + \alpha_2^2 \frac{t}{\tau_{th}}} \operatorname{erfc} \left(\frac{r-R_s}{2R_s \sqrt{\frac{t}{\tau_{th}}}} + \alpha_2 \sqrt{\frac{t}{\tau_{th}}} \right) \right) \quad (\text{V.5b})$$

où $\tau_{th} = \frac{R_s^2}{\chi}$, $\chi = \frac{\kappa}{\rho c_p}$ (diffusivité thermique), $\alpha_1 = \frac{\zeta}{2} \left(1 + \sqrt{1 - \frac{4}{\zeta}} \right)$, $\alpha_2 = \frac{\zeta}{2} \left(1 - \sqrt{1 - \frac{4}{\zeta}} \right)$ et $\zeta = \frac{3\rho c_p}{\rho_g c_{p,g}}$.

V.2.2 Modèle élastique

Le problème acoustique dans un milieu liquide est régi par l'équation générale de la photoacoustique (Eq. I.6). Dans un milieu solide, l'équation photoacoustique est plus complexe : dans le cadre d'un matériau solide isotrope, élastique, en régime de petites déformations, le problème élastodynamique *en symétrie sphérique*, décrit par la loi de Hooke peut s'écrire :

$$\frac{\partial \sigma_{r,r}}{\partial t}(r, t) = \left[\lambda(r) \left(\frac{\partial}{\partial r} + \frac{2}{r} \right) + 2\mu(r) \frac{\partial}{\partial r} \right] v_r(r, t) - \left(\lambda(r) + \frac{2}{3}\mu(r) \right) \beta(T) \frac{\partial T}{\partial t}(r, t) \quad (\text{V.6a})$$

$$\frac{\partial \sigma_{\theta,\theta}}{\partial t}(r, t) = \left[\lambda(r) \left(\frac{\partial}{\partial r} + \frac{2}{r} \right) + \frac{2\mu(r)}{r} \right] v_r(r, t) - \left(\lambda(r) + \frac{2}{3}\mu(r) \right) \beta(T) \frac{\partial T}{\partial t}(r, t) \quad (\text{V.6b})$$

où $\lambda(r)$ et $\mu(r)$ sont les coefficients de Lamé du milieu qui peut être hétérogène. $\beta(T)$ est le coefficient de dilatation thermique, qui peut dans notre modèle dépendre de la température $T(r, t)$. Le principe fondamental de la dynamique s'écrit quant à lui de la façon suivante :

$$\frac{\partial v_r}{\partial t}(r, t) = \frac{1}{\rho(r)} \left[\frac{\partial \sigma_{r,r}}{\partial r}(r, t) + \frac{2}{r} (\sigma_{r,r}(r, t) - \sigma_{\theta,\theta}(r, t)) \right] \quad (\text{V.7})$$

où $\rho(r)$ est la masse volumique du milieu. L'établissement de ces équations est détaillé dans l'annexe C. Ces équations sont également valables pour décrire le cas des fluides : on peut en effet aisément vérifier qu'en posant $\mu = 0$, $\sigma_{\theta,\theta} = \sigma_{r,r} = -p$ et $c_s^2 = \frac{\lambda}{\rho_0}$, on retrouve

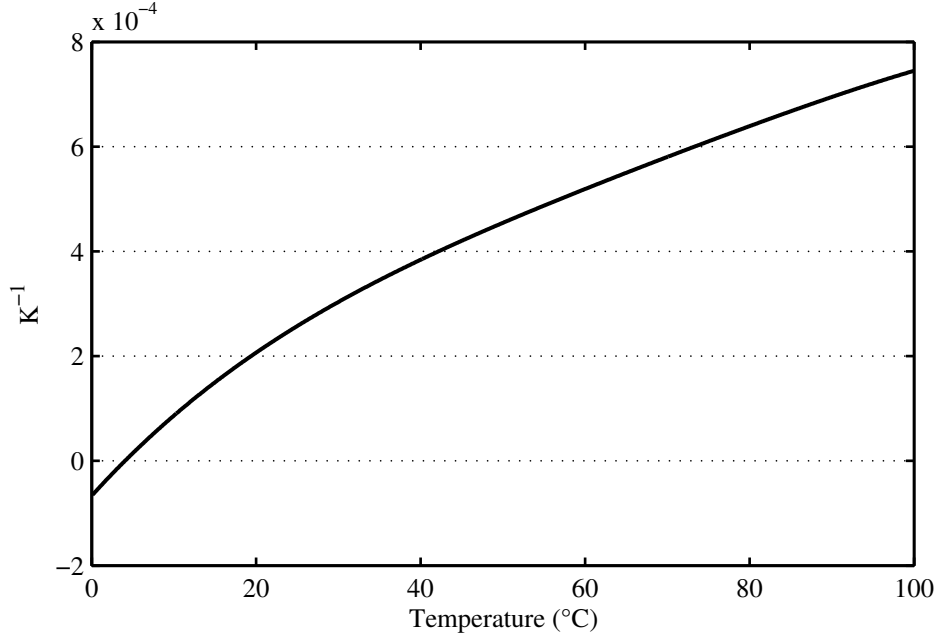


Figure V.2 – Dépendance en température du coefficient de dilatation thermique de l'eau $\beta(T)$

en combinant les équations obtenues, l'équation d'ordre deux de la photoacoustique dans les fluides (Eq. (I.6)). Le problème considéré ici faisant intervenir à la fois une propagation dans l'or solide, et dans l'eau liquide, les champs doivent vérifier les équations de continuité suivantes à l'interface entre la nanosphère de rayon R_s et l'eau environnante :

$$v_r(R_s^-, t) = v_r(R_s^+, t) \quad (\text{V.8a})$$

$$\sigma_{r,r}(R_s^-, t) = -p(R_s^+, t) \quad (\text{V.8b})$$

V.2.3 Comparaison de la dilatation thermique dans l'or et dans l'eau

Le modèle physique présenté ici permet de décrire la génération et la propagation photoacoustiques à la fois dans l'or et dans l'eau, en tenant compte des conditions de continuité à l'interface. C'est la dépendance en température du coefficient $\beta(T)$ qui est à l'origine de la relation non-linéaire entre l'énergie absorbée et l'amplitude de l'onde photoacoustique émise : dans l'eau, cette dépendance en température est significative comme illustré sur la figure V.2 où β varie d'un facteur 3 environ entre 20°C et 100°C .

Le coefficient de dilatation thermique de l'or β_g varie comparativement très peu, comme le montre la figure V.3. Cette figure représente les variations du coefficient de dilatation thermique linéaire de l'or, β_g^l , en fonction de la température en Kelvin¹. A partir de ce coefficient on retrouve le coefficient de dilatation thermique en volume β_g sachant que l'or est un milieu isotrope : $\beta_g = 3 \times \beta_g^l$. On observe qu'entre 20°C et 100°C la valeur de β_g^l varie de

1. C'est seulement en 1967 lors de la 13^e réunion de la Conférence générale des poids et mesures que le degré Kelvin ($^\circ\text{K}$) devient une unité : le Kelvin (K).

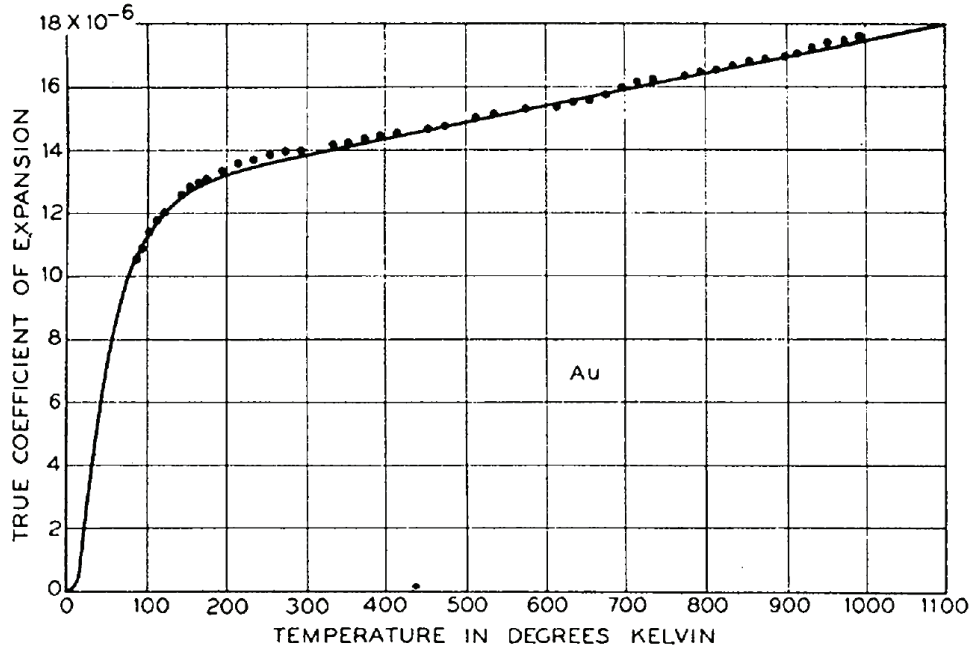


Figure V.3 – Dépendance en température du coefficient linéaire de dilatation thermique de l'or β_g^l [Nix and MacNair, 1941]

moins de 5%. On suppose donc dans notre approche que β est constant dans l'or, de valeur $\beta_g = 4.2 \times 10^{-5} \text{ K}^{-1}$.

En conséquence, la contribution non-linéaire au signal photoacoustique ne peut avoir pour origine que la génération photoacoustique dans la phase liquide entourant la nanosphère d'or. Dans la suite, nous montrerons par ailleurs que même pour la contribution linéaire, on peut négliger la contribution de l'or au signal pour des impulsions suffisamment longues, en particulier en régime nanoseconde (en accord avec les résultats expérimentaux obtenus par Chen et al. [2012]).

V.3 Méthode de résolution

V.3.1 Problème thermique

La résolution que nous avons mise en oeuvre pour le problème thermique fait appel à une méthode semi-analytique. Tout d'abord le système d'équations (V.1) décrivant la diffusion de chaleur par la nanosphère d'or immergée a été résolu analytiquement pour une excitation laser impulsionnelle, $\delta(t)$ (Eq. (V.5)). Il est à noter que cette résolution analytique n'est possible que parce qu'on prend en compte l'hypothèse de continuité de la température à l'interface entre l'or et l'eau. La figure V.4 montre en exemple la solution de Green dans l'or en fonction du temps pour une nanosphère d'or de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$ et une fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$.

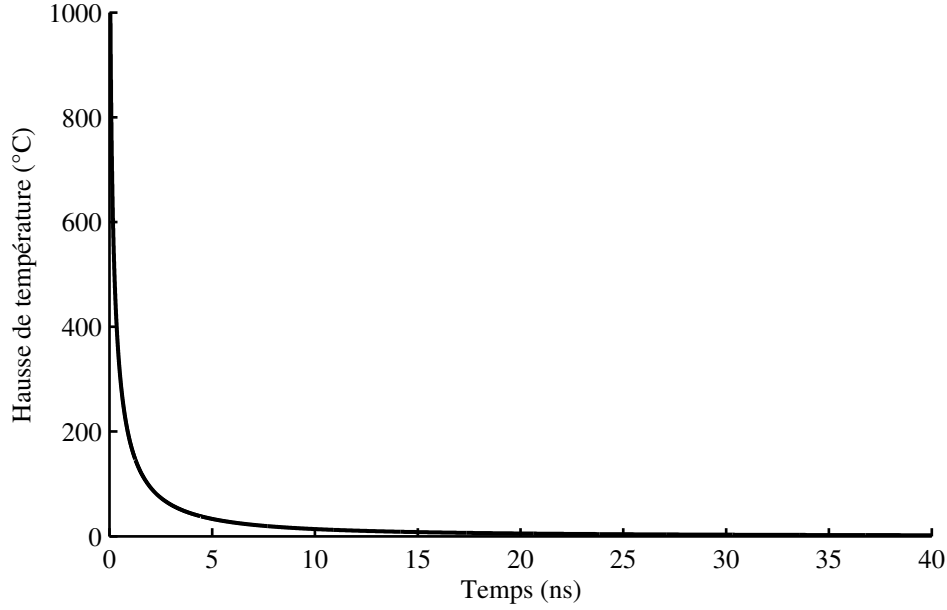


Figure V.4 – Hausse de température de la nanosphère d'or due à l'absorption de l'impulsion laser $\delta(t)$. Paramètres : $R_s = 20$ nm, fluence incidente $\Phi_0 = 5$ mJ.cm⁻².

Pour une excitation de durée quelconque, le champ de température dans le milieu est alors calculé par convolution des fonctions de Green avec le terme source :

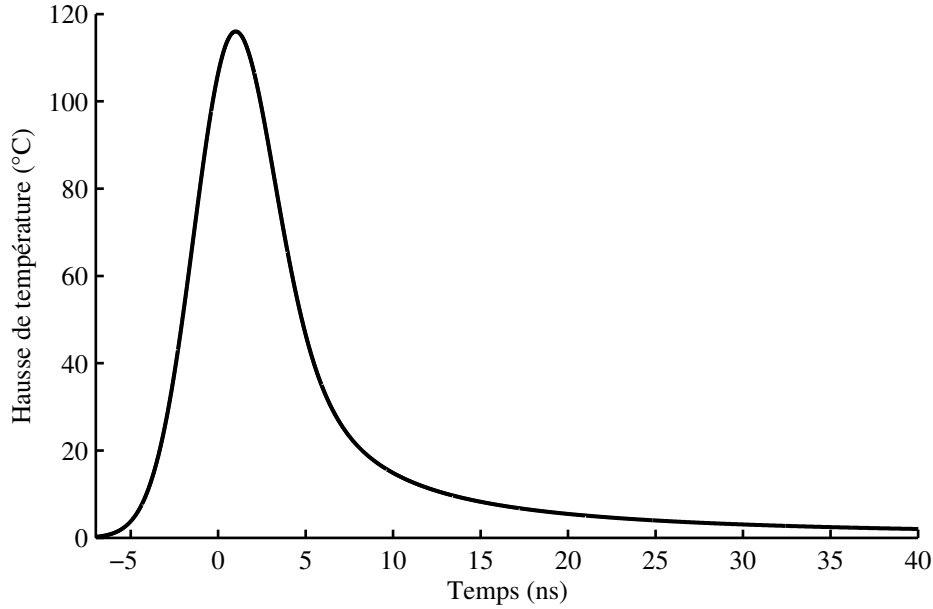
$$T(r, t) = T_0 + G(r, t) *_t \frac{3\sigma_a(R_s)\Phi_0}{4\pi R_s^3 \rho_g c_{p,g}} \frac{1}{\tau_p} f\left(\frac{t}{\tau_p}\right) \quad (\text{V.9})$$

où $G(r, t)$ est soit la fonction de Green G_g pour la sphère d'or, soit la fonction de Green G_e pour l'eau, selon que r est plus grand ou plus petit que R_s . L'un des paramètres d'influence sur le champ de température dans ces équations est la section efficace d'absorption des nanosphères d'or $\sigma_a(R_s)$. Par le biais de ce coefficient, le rayon R_s de la nanosphère a un impact sur l'absorption de la nanoparticule. La théorie de Mie indique en effet que la section efficace d'absorption σ_a dépend du matériau (l'or), du milieu environnant (l'eau), de la longueur d'onde laser considérée λ , et du rayon de la sphère R_s . Dans [Johnson and Christy \[1972\]](#), on trouve les constantes optiques de l'or à différentes longueurs d'onde. Par une interpolation linéaire on obtient pour $\lambda = 532$ nm : $\tilde{n}(\text{or}) = 0.54 + i2.24$, où \tilde{n} est l'indice complexe de réfraction de l'or. Avec l'aide d'un calculateur de Mie [\[Prahl, 2012\]](#), nous avons calculé la section efficace d'absorption d'une nanosphère d'or en fonction de sa taille. La table [V.1](#) donne σ_a pour quelques valeurs typiques de rayon R_s . Pour des rayons de nanosphère en dessous de 40 nm typiquement, la section efficace de diffusion est négligeable par rapport à la section efficace d'absorption et cette dernière évolue pratiquement comme le volume de la nanoparticule.

La convolution [V.9](#) n'ayant pas de solution analytique, nous l'avons calculée numériquement (d'où la qualification semi-analytique de notre approche). Le profil temporel de l'impulsion

Table V.1 – Section efficace d'absorption σ_a en fonction du rayon de la nanosphère d'or, à $\lambda = 532$ nm

R_s (nm)	5	10	20	30	40	50	60
$\sigma_{abs} (\times 10^{-14} \text{ m}^2)$	4.5×10^{-3}	3.7×10^{-2}	3.3×10^{-1}	1.1	1.8	2.1	2.3

**Figure V.5** – Hausse de température de la nanosphère d'or due à l'absorption de l'impulsion laser. Paramètres : $R_s = 20$ nm, durée de l'impulsion $\tau_p = 5$ ns, fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$

laser a été considéré comme gaussien, décrit par la fonction suivante :

$$f\left(\frac{t}{\tau_p}\right) = \frac{2\sqrt{\ln(2)}}{\sqrt{\pi}} e^{-4\ln(2)t^2/\tau_p^2} \quad (\text{V.10})$$

où la durée de l'impulsion τ_p est la durée à mi-hauteur du profil d'éclairement gaussien. La figure V.5 présente la hausse de température subie par la nanosphère d'or de rayon $R_s = 20$ nm sous une fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$, lorsqu'on considère une durée d'illumination finie $\tau_p = 5$ ns. Cette figure montre que pour un niveau de fluence usuellement rencontré lors d'applications biomédicales, la hausse de température dans cette nanosphère est significativement plus élevée que la température d'équilibre du milieu (T_0). Cette hausse de température certes locale mais malgré tout très intense laisse envisager une forte composante non-linéaire dans la génération du signal photoacoustique. Il est à noter que comparativement au modèle de l'absorbeur ponctuel dans lequel le champ de température diverge en zéro, il devient ici régulier lorsqu'on prend en compte la taille finie des nanosphères.

V.3.2 Problème élastique

La résolution du problème thermique, décrite dans la section précédente, a permis d'obtenir le champ de température $T(r, t)$ dans tout le milieu. Pour la résolution du problème élastique,

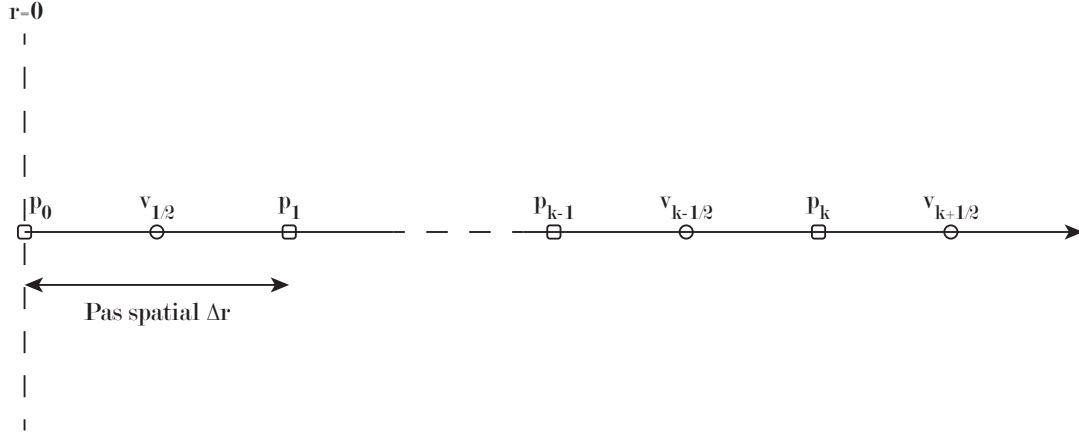


Figure V.6 – Représentation schématique de la discrétisation spatiale unidimensionnelle en r du problème. Les fonctions discrètes de pression, p , et de vitesse de déplacement, v , sont définies sur des grilles décalées d'un demi-pas spatial $\frac{\Delta r}{2}$. Le point central de la simulation en symétrie sphérique est choisi comme un point de pression (p_1).

le champ de température est utilisé comme terme source. De même que l'étape thermique nécessite un calcul numérique pour la convolution, la partie elastodynamique n'a pas de solution analytique. Les équations (V.6) et (V.7) ne peuvent en effet être résolues analytiquement dans le cas général. Nous avons discuté dans le premier chapitre d'un cas particulier permettant de les résoudre, il s'agit du modèle de l'absorbeur ponctuel pour lequel le rayon de la nanosphère tend vers $R_s = 0$: on peut sous cette hypothèse travailler avec les équations de la photoacoustique dans les liquides. Cependant, même dans ce cas le calcul a nécessité une simplification, à savoir l'hypothèse de l'impulsion longue. Lorsqu'on veut tenir compte de la taille finie d'une sphère solide dans l'eau avec une possible génération dans la sphère, qui plus est en prenant en compte une dépendance en température du coefficient β , il est absolument nécessaire de recourir à une méthode de résolution numérique.

La méthode numérique employée pour résoudre les équations acoustiques a été celle des différences finies dans le domaine temporel (FDTD, pour Finite-Differences in Time-Domain). La méthode de Virieux, décrivant l'élastodynamique des matériaux fluides ou solides, basée sur la discrétisation spatio-temporelle d'un système d'équations continues sur des grilles décalées [Virieux, 1986], a été adaptée à notre problème en symétrie sphérique. La symétrie sphérique permet de réduire le problème à une variation unidimensionnelle en espace sur la variable r : on obtient alors le schéma de discrétisation illustré sur la figure V.6. On observe sur ce schéma les noeuds des fonctions de pression et de vitesse de déplacement, définis sur des grilles décalées d'un demi-pas spatial $\frac{\Delta r}{2}$; il est à noter que les éléments diagonaux du tenseur des contraintes des équations (V.6) ont la dimension de pressions et jouent dans ces équations le même rôle que p dans un fluide, ils sont alors définis sur la même grille. Les équations sont alors discrétisées en temps et en espace avec un pas spatial Δr et un pas temporel Δt , puis la solution est calculée étape par étape en temps, sur l'ensemble du domaine spatial. Les équations discrétisées ainsi que l'algorithme employé sont décrits en détail dans l'annexe D.

Cette méthode de simulation numérique permet d'obtenir pour toute position r et pour tout

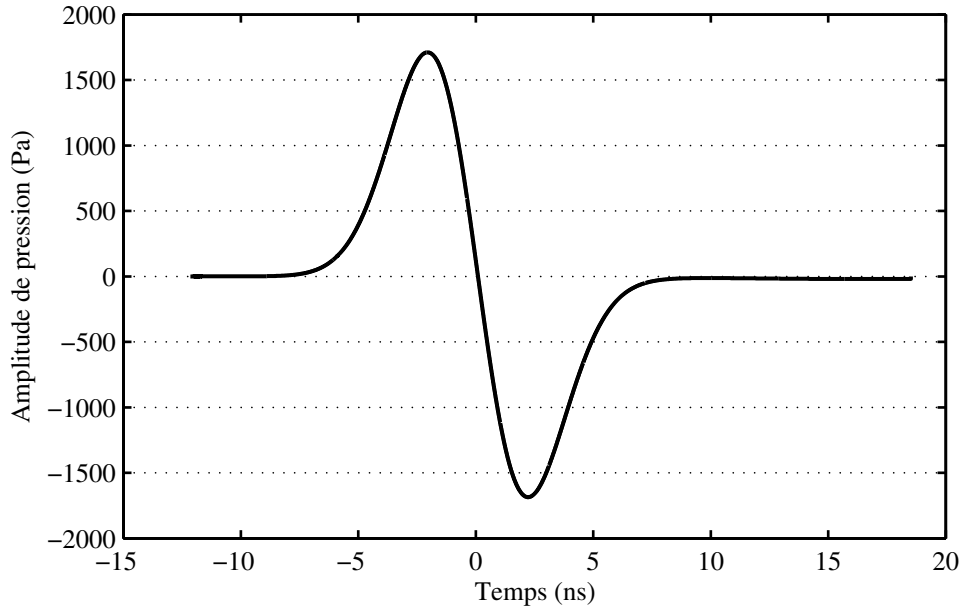


Figure V.7 – Signal de pression photoacoustique obtenu par simulation en régime linéaire. Paramètres utilisés : rayon de la sphère $R_s = 20$ nm, température initiale $T_0 = 20^\circ\text{C}$, durée de l'impulsion $\tau_p = 5$ ns, fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$

temps t les signaux photoacoustiques générés dans le milieu. De manière générale, sauf cas particulier spécifié explicitement, le signal a été enregistré en un point d'espace r_{loin} suffisamment éloigné de la sphère pour être considéré comme étant en champ lointain. Le signal de pression ainsi obtenu a une décroissance en $\frac{1}{r}$. Afin de permettre une lisibilité des résultats, le signal est "ramené" sur la surface de la sphère par multiplication par le facteur : $\frac{r_{\text{loin}}}{R_s}$.

Le quadruplet (R_s, τ_p, T_0, Φ) comprend les paramètres *physiques* correspondant aux degrés de liberté que nous avons faits varier lors des différentes simulations. Pour ajuster les paramètres *numériques*, tels les pas Δr et Δt , nous avons vérifié que les valeurs choisies étaient sans influence sur les résultats des simulations.

La figure V.7 montre un exemple de signal photoacoustique en régime linéaire typique : il a été obtenu pour une nanosphère de rayon $R_s = 20$ nm, pour une température initiale du milieu $T_0 = 20^\circ\text{C}$, une durée de l'impulsion laser $\tau_p = 5$ ns, et une fluence incidente sur la particule $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$. Pour ces résultats, le coefficient β a été pris constant et égal à sa valeur à la température d'équilibre T_0 ($\beta(T_0) = \beta_0$).

En prenant en compte la dépendance dynamique en température du coefficient de dilatation thermique $\beta = \beta(T)$, le problème photoacoustique bascule dans un régime de génération non-linéaire thermoélastique. La figure V.8 montre un exemple de signal photoacoustique en régime non-linéaire obtenu avec la simulation numérique, pour la même nanosphère que précédemment et pour des paramètres identiques. On peut y observer la légère déformation de la forme du signal due à la contribution non-linéaire. La figure V.9 montre cette contribution obtenue par soustraction des signaux non-linéaire et linéaire : d'une forme bipolaire en régime linéaire, celle-ci montre un aspect tripolaire cette fois.

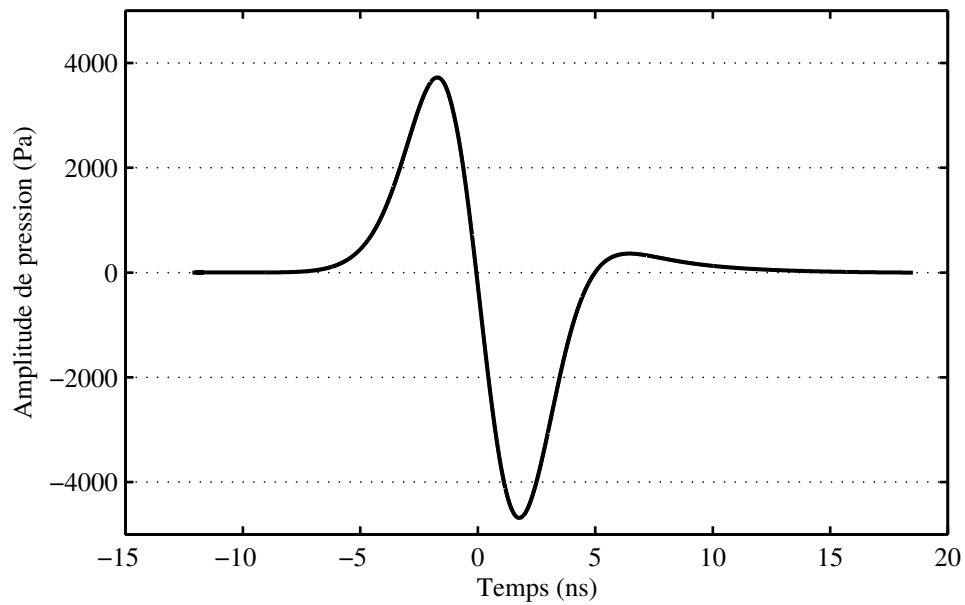


Figure V.8 – Signal de pression photoacoustique obtenu par simulation numérique en régime non-linéaire. Paramètres utilisés : rayon de la sphère $R_s = 20$ nm, température initiale $T_0 = 20^\circ\text{C}$, durée de l'impulsion $\tau_p = 5$ ns, fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$

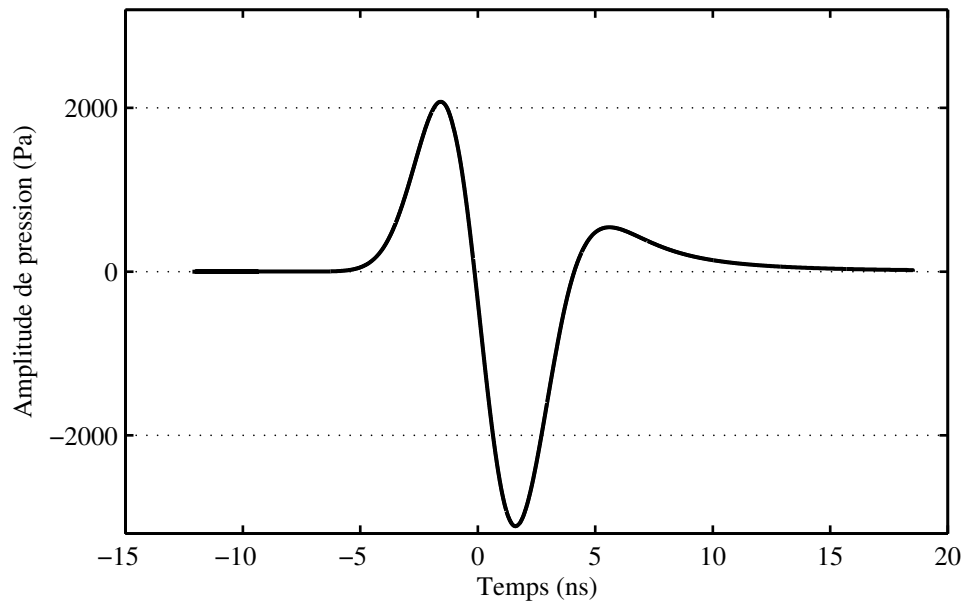


Figure V.9 – Contribution non-linéaire au signal de pression photoacoustique, obtenue par soustraction des simulations en régime non-linéaire et en régime linéaire. Paramètres utilisés : rayon de la sphère $R_s = 20$ nm, température initiale $T_0 = 20^\circ\text{C}$, durée de l'impulsion $\tau_p = 5$ ns, fluence incidente $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$. On voit apparaître une forme tripolaire.

La comparaison des amplitudes fait apparaître un rapport de deux entre les signaux non-linéaire et linéaire : sur cet exemple et pour ce quadruplet de paramètres on peut d'ores et déjà noter que la contribution non-linéaire impacte concrètement le signal photoacoustique généré par la nanosphère d'or.

V.4 Résultats

Cette section présente et discute les résultats obtenus selon deux différents axes de recherche. Dans un premier temps, nous nous sommes restreints à un régime linéaire forcé, c'est à dire que le coefficient β de l'eau a été maintenu constant à sa valeur β_0 correspondant à la température initiale T_0 du problème, sans que la hausse locale de température ne soit prise en compte. C'est dans ce cadre qu'on cherche à évaluer l'influence de la présence physique de la nanosphère d'or de taille finie sur l'onde photoacoustique générée. Dans un deuxième temps, les résultats concernent l'impact des non-linéarités thermoélastiques sur le signal photoacoustique : la dépendance en température du coefficient $\beta(T)$ est cette fois prise en compte au travers de l'évolution du champ de température transitoire résultant de l'absorption de l'impulsion lumineuse.

V.4.1 Régime linéaire

Dans cette partie, on néglige la dépendance en température du coefficient de dilatation thermique β de l'eau. L'amplitude de l'onde photoacoustique varie alors linéairement en fonction de l'énergie absorbée. En faisant varier les paramètres tels que le rayon de la nanoparticule R_s ou la durée de l'impulsion laser τ_p , on étudie l'influence de la taille finie de la particule sur les signaux photoacoustiques. On cherche en particulier à évaluer le poids dans le signal photoacoustique total des contributions relatives de l'or d'une part et de son environnement aqueux d'autre part. Dans le cas d'une génération prédominante dans l'eau nous dégagons alors une loi d'échelle reliant la taille de la couche d'eau émettrice aux caractéristiques de l'impulsion laser. Finalement, les résultats numériques obtenus sont comparés avec le modèle analytique de l'absorbeur ponctuel [Calasso et al., 2001] présenté dans le chapitre I.

Origine de l'onde photoacoustique

Du fait de la diffusion thermique, la montée en température se fait tout à la fois dans la nanosphère d'or et dans son environnement aqueux immédiat. A partir des équations du problème, il apparaît clairement que les deux milieux sont susceptibles de participer à la génération d'onde photoacoustique au travers de leur constante thermoélastique respective. Dans cette section on s'interroge sur la contribution relative de la sphère et de son environnement au signal photoacoustique, en fonction des paramètres : rayon de la sphère R_s et durée d'impulsion τ_p .

Afin de comparer ces contributions, nous avons procédé à deux types de simulations différentes. Dans une première simulation (S_1), le signal photoacoustique est généré normalement,

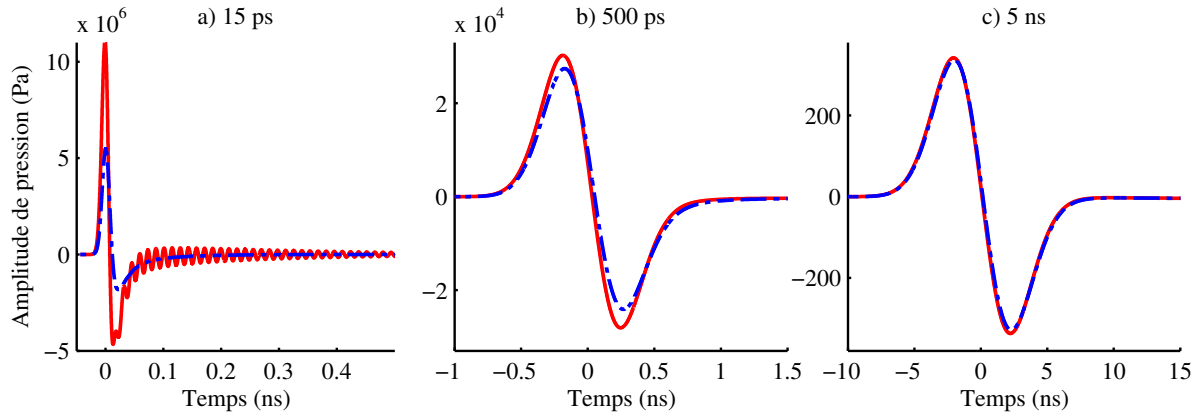


Figure V.10 – Signaux de pression photoacoustique obtenus en régime linéaire avec les deux jeux de simulation : (S_1) (courbe rouge) et (S_2) (courbe bleue). Trois durées d'impulsion ont été explorées : a) $\tau_p = 15$ ps, b) $\tau_p = 500$ ps, c) $\tau_p = 5$ ns. Les trois autres paramètres, fixes pour toutes ces simulations, sont : $R_s = 20$ nm, $T_0 = 20^\circ\text{C}$, $\Phi = 1 \text{ mJ.cm}^{-2}$.

c'est à dire en prenant en compte tous les paramètres du problème. Dans une seconde simulation (S_2), le coefficient de dilatation thermique de l'or est forcé à zéro : $\beta_g = 0$. De ce fait les signaux photoacoustique issus de (S_2) ne prennent alors en compte que la génération photoacoustique dans l'eau. On réalise ces deux types de simulation pour des valeurs de rayon de la nanosphère R_s de [10, 20, 30, 40 nm] et de durée d'impulsion τ_p dans la gamme [15 ps – 5 ns].

La figure V.10 montre les signaux obtenus avec les simulation (S_1) (courbe rouge) et (S_2) (courbe bleue) pour une nanosphère de rayon $R_s = 20$ nm et trois valeurs différentes de τ_p [15 ps, 500 ps, 5 ns]. A la vue de ces résultats, il apparaît clairement que le poids des contributions relatives, de l'or ou de l'eau environnante, dans la génération photoacoustique est hautement dépendant de la durée de l'impulsion laser : pour des impulsions courtes (de durée typique picoseconde), c'est la nanosphère d'or qui est principalement excitée, puis qui rayonne acoustiquement dans l'eau, car la chaleur "n'a pas le temps" de diffuser dans l'environnement. Pour des impulsions longues (de durée typique nanoseconde) l'énergie rayonnée a principalement pour origine l'eau environnant la sphère.

Ces deux régimes ont été étudiés expérimentalement dans la littérature : dans le régime des impulsions femtosecondes des études se sont déjà intéressées à la vibration de nanoparticules métalliques [Del Fatti et al., 1999]. En ce qui concerne le régime nanoseconde, on a discuté dans le premier chapitre le travail expérimental de Chen et al. [2012] : les auteurs montrent dans ce cas que le signal vient de l'environnement plutôt que de la nanoparticule d'or elle-même. Leur démonstration est basée sur le fait que l'amplitude du signal suit la dépendance en température du coefficient de dilatation thermique du fluide environnant (voir chapitre III). La figure V.10 montre que notre approche numérique embrasse ces différents régimes d'étude des interactions particule-laser, de l'excitation des modes vibrationnels de la nanosphère à la génération nanoseconde dans le fluide environnant la particule (en l'occurrence l'eau dans notre étude). Elle est donc adaptée à la modélisation d'un large éventail de phénomènes de génération photoacoustique.

Les simulations permettent de fournir une estimation quantitative de la contribution relative

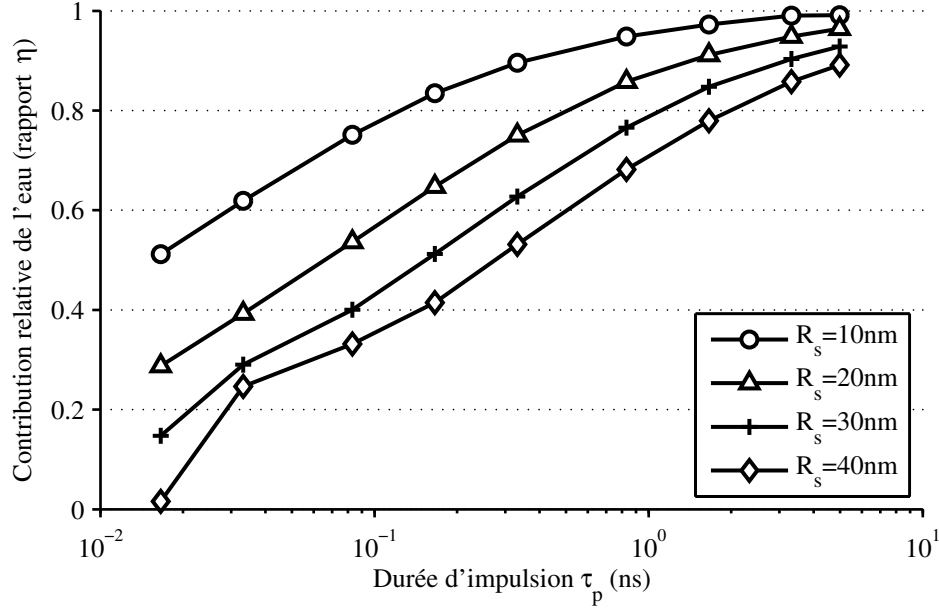


Figure V.11 – Contribution relative de l'eau à l'énergie photoacoustique totale générée, $\eta(\tau_p, R_s)$, en régime linéaire, en fonction de la durée d'impulsion τ_p et du rayon de la nanosphère R_s , pour $T_0 = 20^\circ\text{C}$.

de l'or ou l'eau à la génération du signal photoacoustique en fonction de la durée de l'impulsion laser τ_p . Pour ce faire, nous avons calculé l'énergie ϵ du signal acoustique obtenu, définie comme suit :

$$\epsilon = \frac{4\pi r^2}{\rho_0 c_s} \int_{-\infty}^{+\infty} p^2(r, t) dt, \quad r > R_s \quad (\text{V.11})$$

Par conservation de l'énergie, ϵ est indépendant de la distance r au centre du repère de détection du signal.

Nous définissons la contribution relative de l'eau par le facteur $\eta = \frac{\epsilon(S_2)}{\epsilon(S_1)}$. La valeur de η en fonction de la durée de l'impulsion laser et de la taille de la particule a été tracée sur la figure V.11. On peut voir sur cette figure que τ_p et R_s affectent tous deux le poids de la contribution de l'eau. Il apparaît que pour des impulsions de l'ordre de quelques nanosecondes l'essentiel de l'énergie vient de l'eau environnant la nanosphère d'or. Ces résultats numériques sont donc en accord avec les expériences réalisées dans [Chen et al., 2012] et fournissent de plus des prédictions quantitatives.

Par la suite, nous nous sommes restreints au régime des impulsions nanosecondes, qui correspond au régime le plus couramment utilisé en photoacoustique pour les applications biomédicales. Dans ce régime, l'émission photoacoustique dans la nanosphère est faible en comparaison de celle venant de l'eau environnante. Dans ce contexte, les deux sections suivantes se penchent sur deux axes distincts : dans un premier temps, on essaie de quantifier l'étendue de la couronne d'eau contributive autour de la particule, et dans un second temps on compare les résultats obtenus par nos simulations avec le modèle de l'absorbeur ponctuel élaboré par Calasso et al. [2001] (le modèle de l'absorbeur ponctuel supposant par définition que la

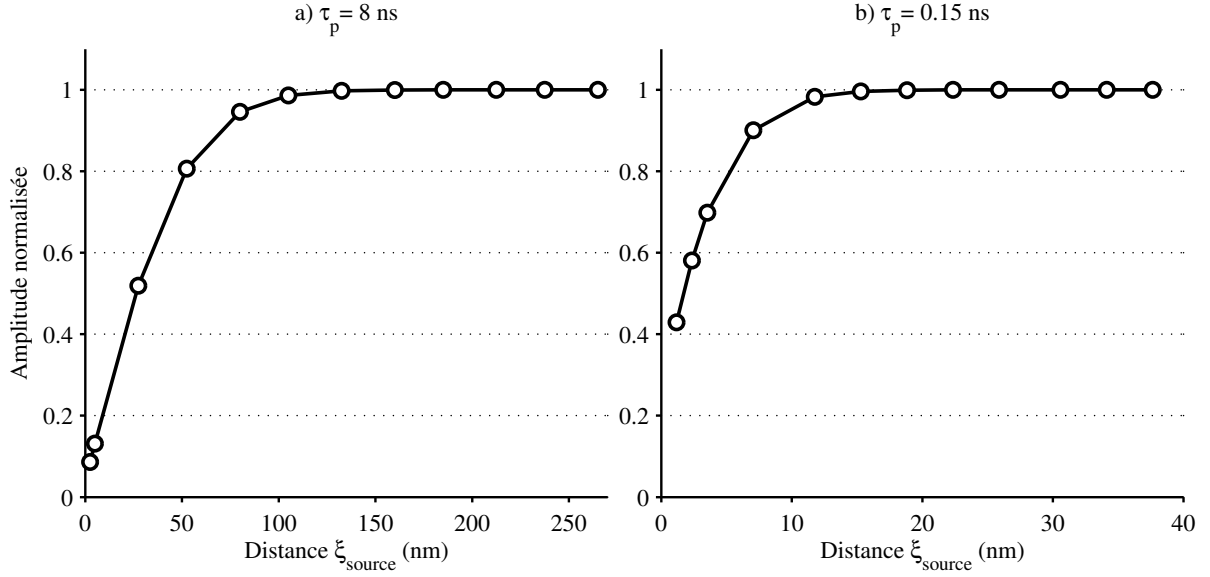


Figure V.12 – Influence du paramètre ξ_{source} sur l'amplitude du signal photoacoustique généré par la nanosphère d'or. L'amplitude du signal a été normalisée par la valeur asymptotique lorsque $\xi_{source} \rightarrow +\infty$. Deux durées d'impulsion sont montrées : $\tau_p = 8$ ns et $\tau_p = 0.15$ ns, pour une nanosphère de taille $R_s = 20$ nm. Les deux autres paramètres, fixes pour toutes ces simulations, sont : $T_0 = 20^\circ C$, $\Phi = 1 \text{ mJ.cm}^{-2}$

génération photoacoustique a lieu dans le milieu environnant).

Couronne d'eau contributive

Pour quantifier la taille de la couronne d'eau qui contribue effectivement à la génération photoacoustique, l'approche numérique suivante a été implémentée : dans les équations discrétisées de la simulation numérique, le terme source peut être arbitrairement annulé en n'importe quel point du maillage spatial en forçant $\beta_k = 0$ aux points k désirés. Plusieurs simulations ont été ainsi exécutées en limitant numériquement l'extension spatiale du terme source photoacoustique dans l'eau à $r = R_s + \xi_{source}$ où ξ_{source} varie de dr (pas spatial de la simulation) à $+\infty$. Dans les faits la valeur maximale de ξ_{source} a été choisie suffisamment grande pour que le signal photoacoustique ne soit pas différent de la valeur de convergence asymptotique pour laquelle l'espace entier contribue au signal photoacoustique.

Pour chaque couple de paramètres (τ_p, R_s) , une série de simulations a été effectuée en faisant varier ξ_{source} comme indiqué précédemment. Les signaux photoacoustiques ainsi obtenus peuvent être comparés afin d'observer l'influence de ξ_{source} sur l'amplitude du signal. La figure V.12 montre les résultats obtenus lors de deux séries de simulations pour les couples de paramètres suivants : $(\tau_p = 8 \text{ ns}, R_s = 20 \text{ nm})$ et $(\tau_p = 0.15 \text{ ns}, R_s = 20 \text{ nm})$. La dimension de la couche d'eau entourant la nanosphère d'or et générant préférentiellement le signal photoacoustique est alors définie par $\xi_{couque} = \xi_{source}$, pour lequel l'amplitude de signal atteint 80% de sa valeur asymptotique (par convention). Cette procédure a été répétée pour différentes valeurs de durée d'impulsion τ_p et pour différents rayons de nanosphère R_s . Les

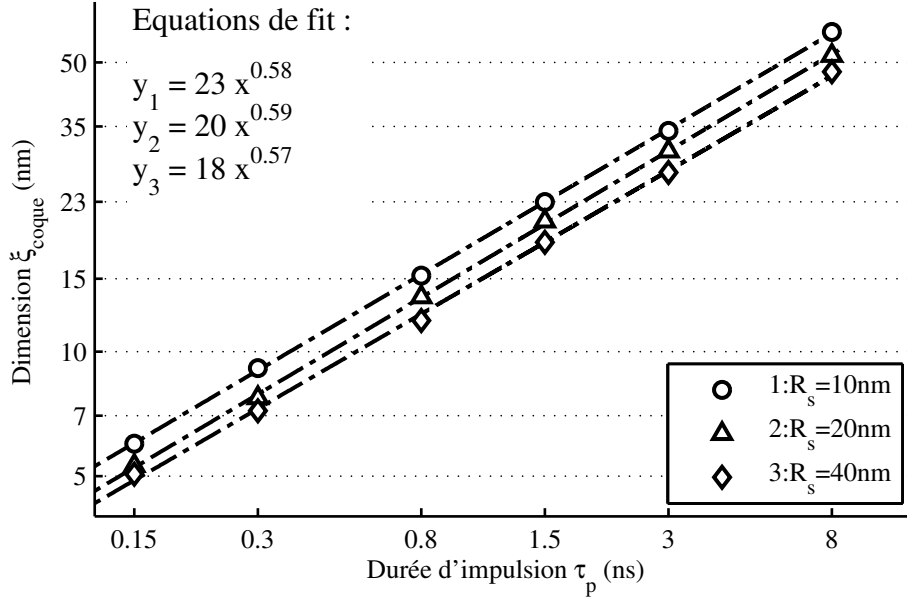


Figure V.13 – Evolution de la dimension de la coque d'eau émettrice, ξ_{coque} , en fonction de la durée d'impulsion laser τ_p pour différents rayons de nanosphère d'or. Les deux autres paramètres, fixes pour toutes ces simulations, sont : $T_0 = 20^\circ\text{C}$, $\Phi = 1 \text{ mJ.cm}^{-2}$

valeurs $\xi_{coque}(\tau_p, R_s)$ ont été tracées sur la figure V.13.

La figure V.13 a été mise en échelle logarithmique et sous ce format les données ont été interpolées linéairement pour obtenir les lois d'ajustement affichées sur le graphique. Les équations décrivant l'évolution en loi de puissance de ces données ont également été affichées. On observe que la dimension de la couche d'eau environnante contributive est relativement indépendante de la taille de la nanosphère. La dépendance en la durée d'impulsion τ_p s'approche elle d'une loi en racine carrée :

$$\xi_{coque}(\tau_p) \sim \sqrt{\tau_p} \quad (\text{V.12})$$

Cette loi d'échelle indique que la dimension ξ_{coque} est dictée par la diffusion de la chaleur dans l'eau environnant la nanosphère d'or relativement indépendamment de la taille de la particule. On rappelle en effet que la longueur caractéristique de diffusion est liée au temps caractéristique τ_p par la loi :

$$d_{\text{diff}} = \sqrt{\chi \tau_p} \sim \sqrt{\tau_p} \quad (\text{V.13})$$

En conséquence les nanosphères d'or peuvent être vues comme des absorbeurs nanométriques qui ont la capacité de sonder thermiquement leur environnement sur une étendue dictée par la durée d'impulsion laser. Pour une impulsion de $\tau_p = 5 \text{ ns}$ la dimension de cette coque d'eau émettant préférentiellement l'énergie photoacoustique a pour ordre de grandeur $\xi_{coque} \sim 40 \text{ nm}$.

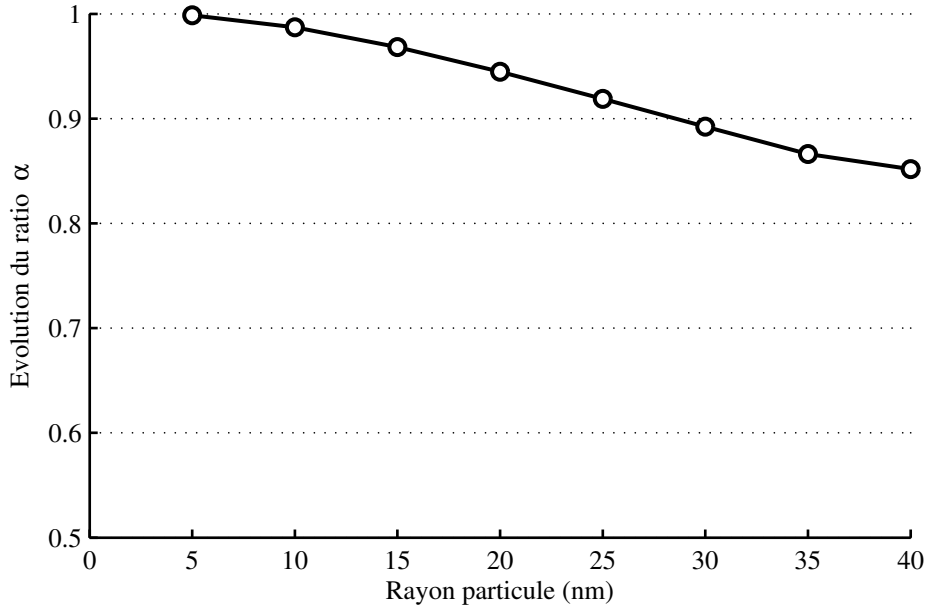


Figure V.14 – Evolution du rapport d'énergie (α) du signal photoacoustique, obtenu analytiquement d'une part et par simulation numérique d'autre part, en fonction de la taille de la particule, R_s . Les données observées font intervenir une excitation laser de durée d'impulsion $\tau_p = 5$ ns. Les deux autres paramètres, fixes pour toutes ces simulations, sont : $T_0 = 20^\circ\text{C}$, $\Phi = 1 \text{ mJ.cm}^{-2}$

Comparaison avec le modèle de l'absorbeur ponctuel

On a montré dans cette section que pour des absorbeurs nanométriques excités par un laser en régime nanoseconde, l'onde photoacoustique est principalement émise par la couche environnant la particule. L'objectif ici est de comparer les résultats prédits par le modèle analytique de l'absorbeur ponctuel [Calasso et al., 2001], présenté dans le chapitre I, à ceux obtenus avec la simulation numérique, toujours dans le régime de génération linéaire.

En régime d'impulsion longue, on a donné dans le chapitre I l'expression de la pression photoacoustique linéaire générée par un absorbeur ponctuel. Dans le cas où on représente une nanoparticule par ce modèle, l'énergie absorbée s'exprime alors en fonction de la section efficace d'absorption de la particule et de la fluence incidente : $E_{abs} = \sigma_a(R_s)\Phi_0$. L'expression analytique de la pression générée en régime linéaire s'écrit alors :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{\sigma_a \Phi_0 \beta}{4\pi \|\mathbf{r}\| c_p \tau_p^2} \frac{d}{d\hat{\tau}} f(\hat{\tau}) \quad (\text{V.14})$$

et l'énergie photoacoustique ϵ_{ap} rayonnée par l'absorbeur ponctuel s'écrit :

$$\epsilon_{ap} = \sigma_a^2 \Phi_0^2 \frac{\beta_0^2}{4\pi \rho c_s c_p^2} \frac{1}{\tau_p^4} \int_{-\infty}^{+\infty} \left[\frac{df}{d\hat{\tau}} \right]^2 d\hat{\tau} \quad (\text{V.15})$$

Pour des nanosphères d'or de différentes tailles et une durée d'impulsion $\tau_p = 5$ ns, l'énergie photoacoustique théorique a été comparée à celle issue des simulations numériques, en définissant le rapport $\alpha = \frac{\epsilon_{GNS}}{\epsilon_{ap}}$. La figure V.14 montre l'évolution de ce rapport d'énergie en fonction de la taille R_s , des nanosphères d'or. Comme attendu, nos résultats prenant en compte la taille finie de la particule et les résultats du modèle de l'absorbeur ponctuel sont identiques pour des rayons $R_s \rightarrow 0$. Par ailleurs, ce résultat valide la mise en oeuvre quantitative de notre approche numérique.

Pour des particules de taille finie, l'impact de la nanosphère d'or en tant que diffuseur acoustique et en tant que source photoacoustique (via le coefficient de dilatation thermique de l'or β_g) est donc de diminuer l'énergie du signal photoacoustique émis par rapport au modèle de l'absorbeur ponctuel de même section efficace. L'effet reste cependant faible, en accord avec la petite taille des particules, en comparaison de la longueur d'onde acoustique dans le régime d'impulsion nanoseconde : $R_s \ll c_s \tau_p$.

On conclut finalement que, par rapport à notre modèle prenant en compte la taille de la nanosphère, le modèle de l'absorbeur ponctuel fournit une estimation quantitative du signal photoacoustique émis par des nanosphères d'or (dans le régime linéaire) présentant une sur-estimation de l'énergie acoustique d'environ 15% au maximum pour une particule de rayon $R_s = 40$ nm.

V.4.2 Régime non-linéaire

Dans cette section, on se penche sur l'impact de la dépendance en température du coefficient de dilatation thermique $\beta(T)$ de l'eau. Cette dépendance est à l'origine du mécanisme de non-linéarité thermoélastique.

Dans un premier temps, nous discutons les conséquences qui peuvent être tirées de l'expression analytique en régime non-linéaire du modèle de l'absorbeur ponctuel. Puis des prédictions quantitatives issues de notre modèle à taille finie seront présentées et discutées dans le cas d'une nanoparticule d'or.

Analyse du modèle de l'absorbeur ponctuel

Existence d'une énergie absorbée critique. Le modèle de l'absorbeur ponctuel, développé dans le chapitre I, montre qu'en linéarisant l'expression du coefficient de dilatation thermique de l'eau : $\beta(T) = \beta_0 + \frac{\beta_1}{2}(T - T_0)$, et en reportant son expression dans l'équation de photoacoustique générale dans les liquides (Eq. (1.1)), on peut obtenir une solution analytique au problème de génération photoacoustique en régime non-linéaire thermoélastique. Pour une impulsion de durée nanoseconde on obtient alors la formule de pression suivante :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{\beta_0}{4\pi\|\mathbf{r}\|c_p\tau_p^2} E_{abs} \cdot g(\hat{\tau}) + \frac{\beta_1}{4\pi\|\mathbf{r}\|c_p^2\chi^{3/2}\tau_p^{7/2}\rho_0} E_{abs}^2 \cdot h(\hat{\tau}) \quad (\text{V.16})$$

où $\hat{\tau} = \frac{t - \frac{r}{c_s}}{\tau_p}$, et g et h sont des fonctions adimensionnées définies à partir des équations (I.35) et (I.36).

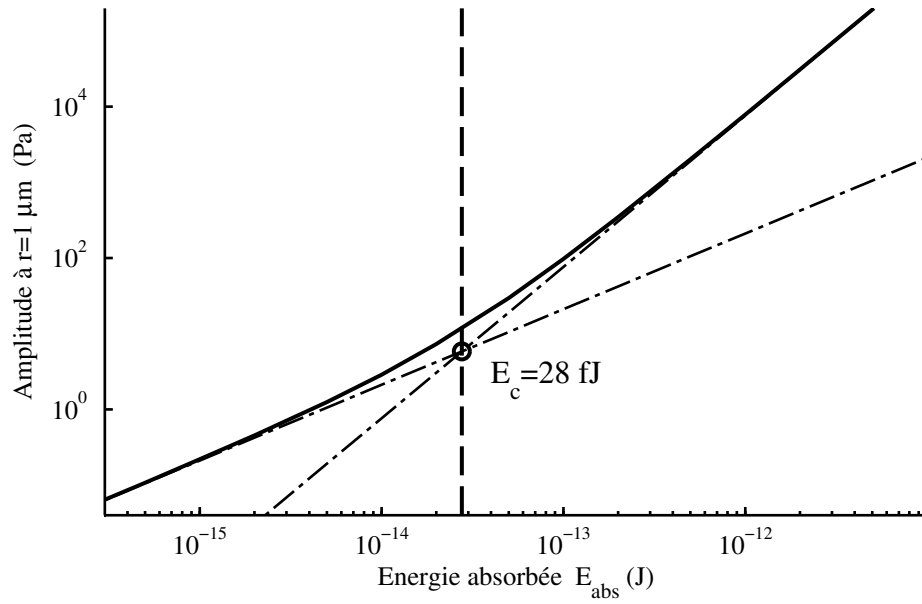


Figure V.15 – Amplitude du signal photoacoustique généré par un absorbeur ponctuel. Le signal a été calculé numériquement à partir de la formule analytique. Signal donné pour une impulsion laser de durée $\tau_p = 5$ ns et une température initiale $T_0 = 20^\circ\text{C}$.

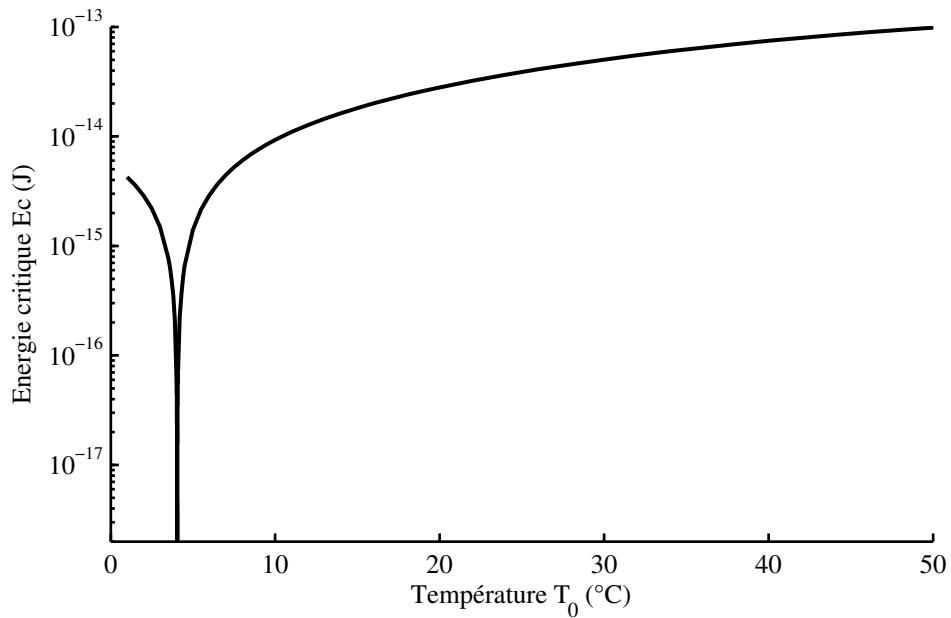


Figure V.16 – Evolution de l'énergie critique en fonction de la température du milieu T_0 , pour une durée d'impulsion laser fixée à $\tau_p = 5$ ns.

L'équation (V.16) montre explicitement les deux termes contribuant à la génération photoacoustique par le point-source. La comparaison du poids du terme non-linéaire relativement au terme linéaire ne dépend que des paramètres τ_p , de l'énergie absorbée E_{abs} , et de la température T_0 via les coefficients β_0 et β_1 .

La figure V.15 montre à l'échelle logarithmique l'amplitude de l'onde photoacoustique générée par l'absorbeur ponctuel en fonction de l'énergie absorbée E_{abs} , pour une impulsion laser de durée $\tau_p = 5$ ns et une température initiale $T_0 = 20^\circ C$. Les courbes en pointillés représentent l'évolution en énergie absorbée de chacun des deux termes de l'équation (V.16) séparément. Leur intersection est le point d'énergie pour lequel les contributions des termes linéaire et non-linéaire sont de poids équivalent. Ce point particulier définit ce que nous appellerons l'énergie critique E_c , qui dans ce cas, pour ces paramètres vaut : $E_c = 28$ fJ.

On en tire ainsi la loi de comportement suivante : pour $E_{abs} \gg E_c$ le terme non-linéaire devient prédominant et dans ce cas le signal photoacoustique peut être décrit comme fortement non-linéaire (dépendance quadratique en énergie absorbée E_{abs}), pour $E_{abs} \ll E_c$ le signal photoacoustique a un comportement linéaire (dépendance linéaire en E_{abs}).

L'énergie critique peut aussi se déduire analytiquement de l'équation (V.16) :

$$E_c = 18.5 \rho_0 c_p \frac{\beta_0}{\beta_1} (\chi \tau_p)^{3/2} \quad (V.17)$$

où la constante adimensionnée a été calculée numériquement, et ne dépend d'aucun paramètre du problème.

Il est intéressant de noter que les variations de E_c en fonction de τ_p suivent une loi de diffusion thermique dans le volume autour de l'absorbeur ponctuel. Pour $\tau_p = 0.5$ ns par exemple, la lecture graphique donnerait $E_c = 0.9 \times 10^{-15}$ J, ce qui correspond précisément à la valeur prédite par la loi de comportement de l'énergie critique (Eq. (V.17)).

La dépendance en fonction de la température T_0 de l'énergie critique peut également être explorée. On connaît la dépendance en température du coefficient de dilatation thermique β dans l'eau (Fig. V.2). En couplant cette loi avec celle de l'énergie critique, on obtient la loi de dépendance en température de l'énergie critique, tracée sur la figure V.16. Comme le coefficient β de l'eau s'annule aux alentours de $4^\circ C$, on observe à cette température un point singulier pour E_c sur la figure en échelle logarithmique. A cette température l'énergie critique s'annule, et la seule contribution au signal photoacoustique est d'origine non-linéaire, quelle que soit la quantité d'énergie absorbée. Cette figure indique en outre que l'énergie critique est hautement sensible aux fluctuations de température du milieu dans une gamme étroite autour de $4^\circ C$. A l'inverse, elle n'est que peu affectée par ces fluctuations dans les gammes de température physiologique ($\sim 40^\circ C$).

Contenu fréquentiel. Les formes des ondes issues des contributions linéaire et non-linéaire dans le modèle de l'absorbeur ponctuel diffèrent. La première est de forme bipolaire (voir figure V.7) et la seconde de forme tripolaire (voir figure V.9). On cherche alors à évaluer les conséquences de ces différentes formes dans le domaine fréquentiel.

Pour une durée d'impulsion $\tau_p = 5$ ns, la figure V.17 montre les spectres en fréquence de signaux photoacoustiques générés pour différentes énergies absorbées E_{abs} . Chacun des spectres

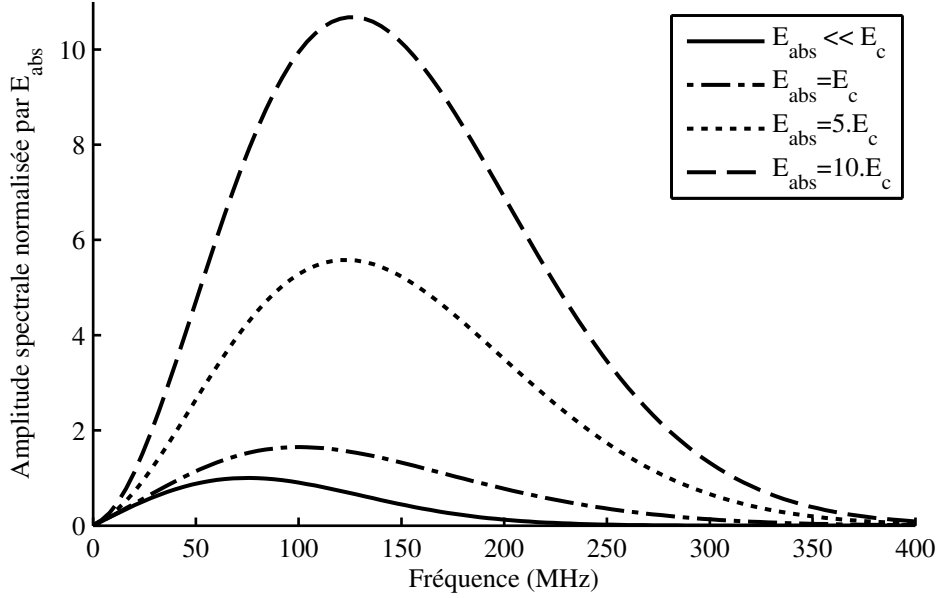


Figure V.17 – Spectres fréquentiels des signaux photoacoustiques pour différentes valeurs d'énergies absorbées E_{abs} . La durée d'impulsion laser a été fixée à $\tau_p = 5$ ns et la température du milieu à $T_0 = 20^\circ C$. Chaque spectre a été normalisé par l'énergie absorbée correspondante dans le but d'illustrer la dépendance de la non-linéarité en E_{abs} .

a été normalisé par l'énergie absorbée E_{abs} correspondante pour faciliter la lecture du graphique et la comparaison des données. La figure montre que l'amplitude spectrale varie non-linéairement avec E_{abs} comme attendu de l'équation (V.16) dans le domaine temporel. Mais, plus important encore, il apparaît que le contenu fréquentiel se décale vers les hautes fréquences, dans le régime non-linéaire, à mesure que l'énergie absorbée augmente.

A la lecture des spectres en fréquence des signaux photoacoustiques émis par l'absorbeur ponctuel, il s'avère alors que le comportement fortement non-linéaire du signal se manifeste de manière plus intense pour des fréquences élevées. Ce résultat est d'ailleurs cohérent avec la loi de comportement de l'énergie critique (Eq (V.17)) : lorsque τ_p diminue, l'énergie critique E_c diminue. Autrement dit, à énergie absorbée constante le poids de la non-linéarité croît quand τ_p diminue. Une durée d'impulsion qui décroît implique en effet une croissance de la fréquence centrale du signal émis.

Pour permettre de mieux visualiser cette dépendance en fréquence des non-linéarités, la figure V.18 montre à l'échelle logarithmique le rapport d'amplitude des spectres de la figure V.17 divisés par le spectre obtenu en régime linéaire ($E_{abs} \ll E_c$).

Prédictions pour des nanosphères de taille finie

On a discuté dans la section précédente des conséquences de la dépendance dynamique en température du coefficient de dilatation thermique de l'eau $\beta(T)$ dans le cadre du modèle de l'absorbeur ponctuel [Calasso et al., 2001]. Dans cette section, nous abordons dans le même

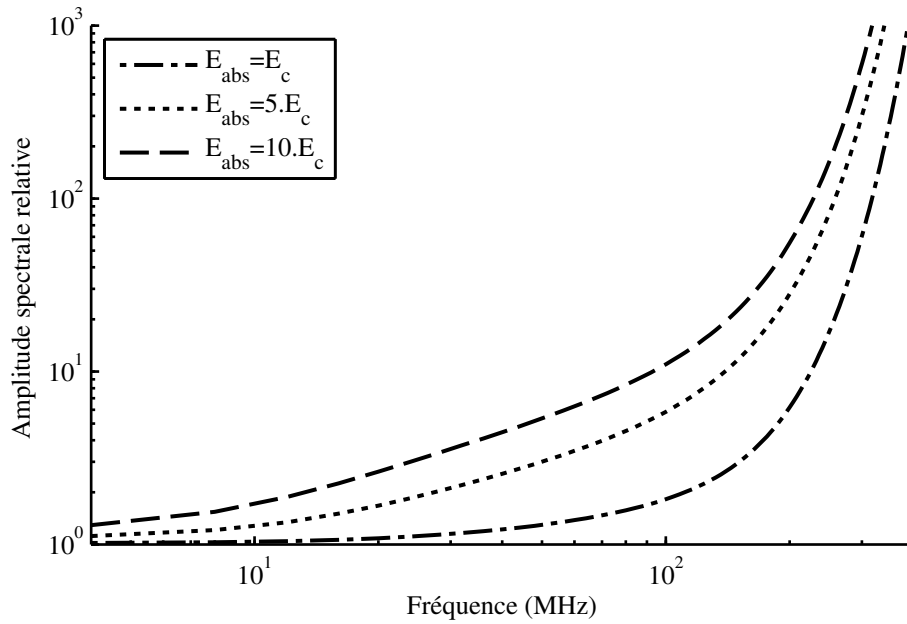


Figure V.18 – Spectres de la figure V.17 divisés par le spectre en régime linéaire. Plus la fréquence est élevée plus le poids de la non-linéarité est important dans le signal

contexte les prédictions obtenues par notre modèle prenant en compte la taille finie de la nanosphère. Comme pour le régime linéaire, nous comparons alors nos résultats avec ceux du modèle de l'absorbeur ponctuel. La non-linéarité discutée et étudiée dans ce travail est d'origine thermique : c'est le champ de température qui dicte la valeur du coefficient $\beta(T)$. Ce champ de température est très différent selon que l'on considère une absorption par un absorbeur ponctuel ou par une nanosphère d'or de taille finie, et dans ce dernier cas la taille de la particule peut alors avoir une influence importante. De plus, autre facteur de divergence, dans le cas du modèle de l'absorbeur ponctuel, les variations de β sont linéarisées, alors que dans notre modèle on considère leurs valeurs absolues ($\beta(T)$).

Influence du rayon sur le problème thermique. Pour une fluence incidente Φ_0 donnée, la taille de la nanosphère influe de deux manières sur la montée en température : d'une part à travers la diffusion thermique (voir équation (V.1a)), et d'autre part à travers la section efficace d'absorption $\sigma_a(R_s)$ (diffusion de Mie). Lorsque la taille augmente $\sigma_a(R_s)$ augmente aussi. A l'inverse, la diffusion thermique se fait sur un volume d'eau plus grand quand R_s augmente, ce qui produit une "dilution" thermique et affaiblit la hausse de température. Ces deux mécanismes opposés conduisent à une dépendance complexe de la hausse de température en fonction de R_s . Pour une durée d'impulsion fixée à $\tau_p = 5$ ns et une fluence incidente de $\Phi_0 = 5$ mJ.cm⁻², la figure V.19 montre l'évolution du maximum de hausse de température atteint dans la nanosphère d'or en fonction de sa taille. On voit apparaître un maximum local sur la courbe aux alentours de $R_s = 40$ nm : une nanosphère de cette taille produit un champ de température plus élevé tout paramètre égal par ailleurs.

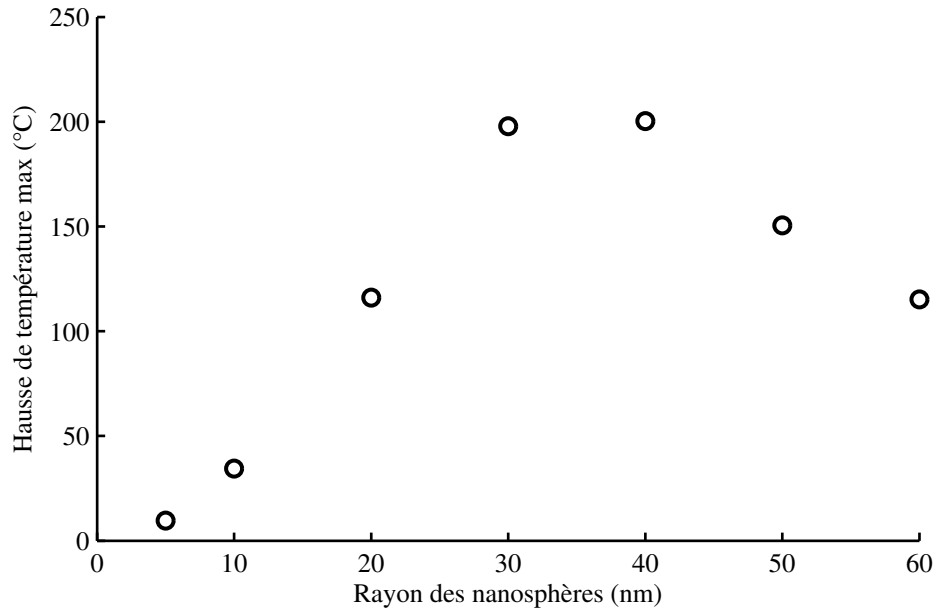


Figure V.19 – Hausse de température de la nanosphère d'or due à l'absorption de l'impulsion laser. Paramètres : $R_s = 20$ nm, durée de l'impulsion $\tau_p = 5$ ns, fluence incidente $\Phi_0 = 5$ mJ.cm⁻²

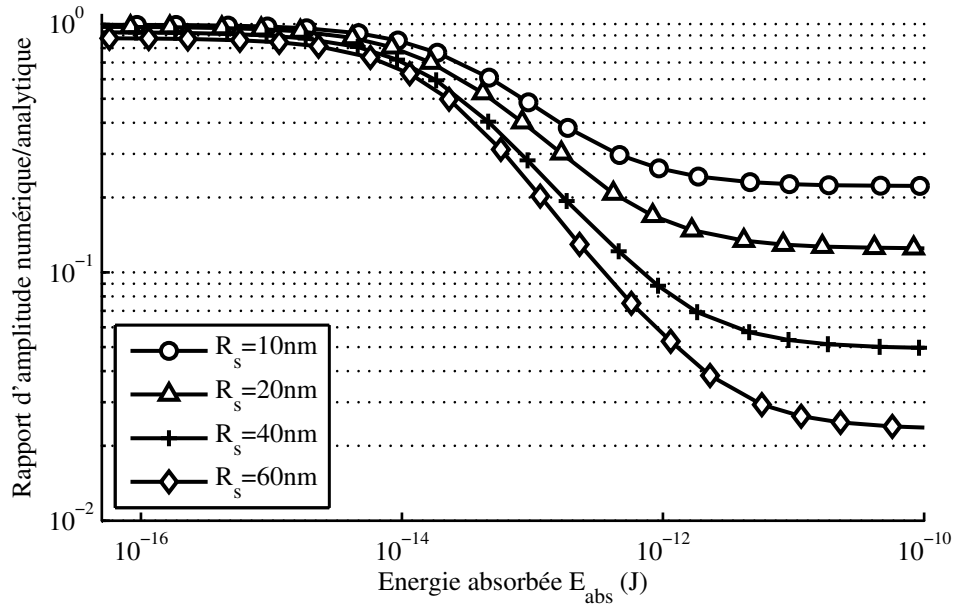


Figure V.20 – Amplitude photoacoustique générée par une nanosphère d'or et normalisée par l'amplitude du modèle de l'absorbeur ponctuel, en fonction de l'énergie absorbée, et pour différentes taille R_s de particules. Lors de ces simulations la durée d'impulsion laser a été fixée à $\tau_p = 5$ ns et la température initiale à $T_0 = 20^\circ\text{C}$.

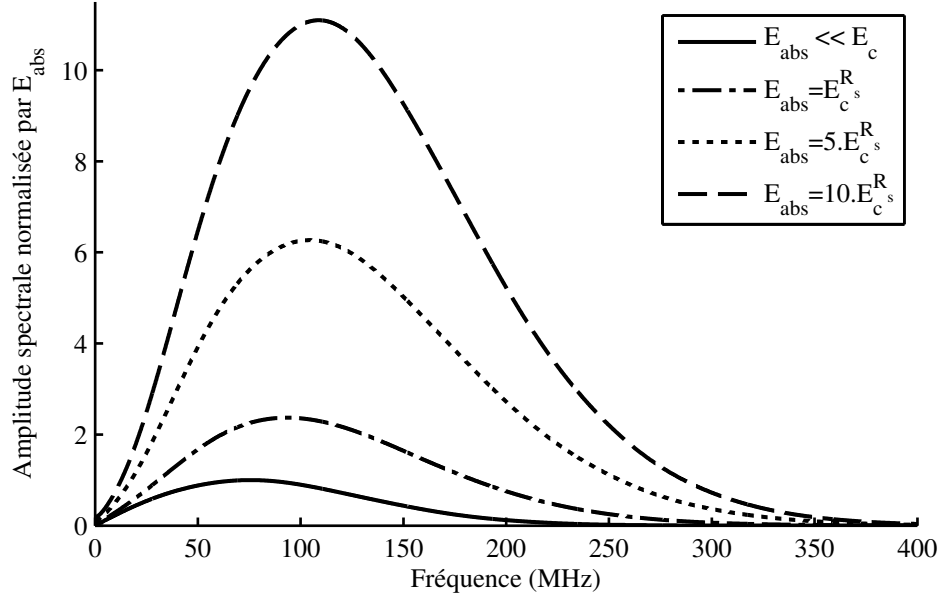


Figure V.21 – Spectres fréquentiels des signaux photoacoustiques pour différentes valeurs d'énergies absorbées E_{abs} . Les signaux de pression sont issus de la génération par une nanosphère d'or de rayon $R_s = 20$ nm. La durée d'impulsion laser a été fixée à $\tau_p = 5$ ns et la température du milieu à $T_0 = 20^\circ C$. Chaque spectre a été normalisé par l'énergie absorbée correspondante dans le but d'illustrer la dépendance de la non-linéarité en E_{abs} .

Différences avec le modèle de l'absorbeur ponctuel. A partir des simulations numériques, on a déterminé les signaux photoacoustiques générés par une nanosphère d'or, en faisant varier les paramètres de taille R_s et de fluence incidente Φ_0 . Ces résultats sont comparés aux signaux obtenus avec la formule analytique de l'absorbeur ponctuel (Eq. (V.16)) et portés sur la figure V.20 : on y présente l'évolution du rapport de l'amplitude prédite par notre modèle sur l'amplitude issue du modèle de l'absorbeur ponctuel, en fonction de l'énergie absorbée, elle-même obtenue à partir des valeurs de $\sigma_a(R_s)$ propres à chaque taille de nanosphères. Ces résultats ont été obtenus pour une durée d'impulsion $\tau_p = 5$ ns et une température initiale $T_0 = 20^\circ C$.

La figure V.20 confirme qu'à basse énergie absorbée, c'est à dire en régime linéaire ($E_{abs} \ll E_c$), les nanosphères d'or peuvent être considérées comme des absorbeurs ponctuels. Ce résultat rejoint celui déjà développé sur la figure V.14 obtenu directement en régime linéaire. On note cependant que la figure V.20 compare les signaux en amplitude et non en énergie comme dans le régime linéaire ; ceci tient aux contraintes liées au calcul des signaux dans la méthode numérique.

Lorsqu'on observe le domaine des fortes énergies absorbées sur la figure V.20, c'est à dire qu'on se situe en régime de génération non-linéaire ($E_{abs} \gg E_c$), les résultats représentés sur la figure montrent que le modèle analytique de l'absorbeur ponctuel surestime fortement l'amplitude générée. On observe d'ailleurs que plus le rayon de la nanosphère est élevé plus cette surestimation du modèle de l'absorbeur ponctuel est grande. L'énergie critique prédite par les simulations numériques sera plus élevée que celle issue de la loi de comportement

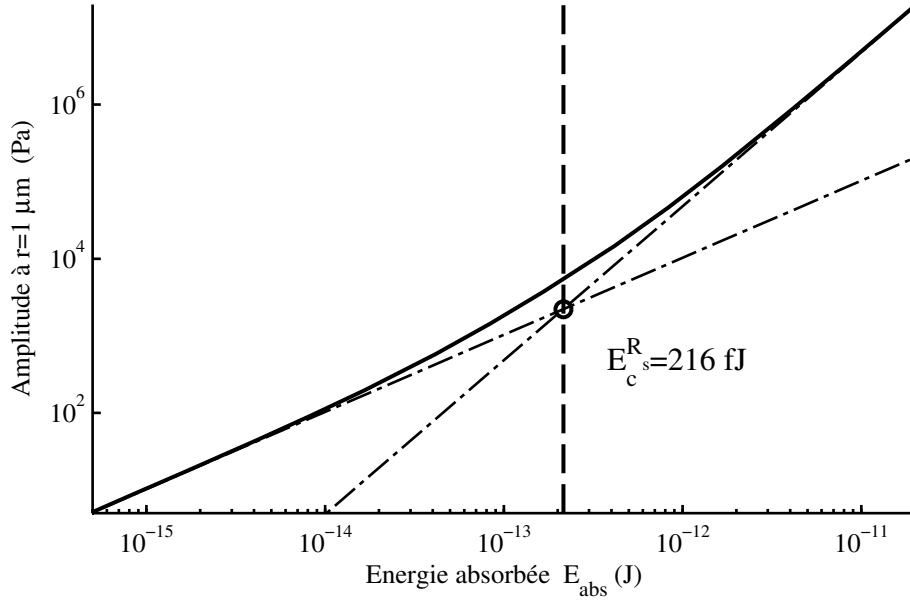


Figure V.22 – Amplitude du signal photoacoustique généré par une nanosphère d'or de rayon $R_s = 20$ nm en simulation numérique, en fonction de l'énergie absorbée E_{abs} par la particule. La durée de l'impulsion est fixée à $\tau_p = 5$ ns et la température d'équilibre du milieu à $T_0 = 20^\circ C$. La valeur d'énergie critique $E_c^{R_s}$ correspondant à ce jeu de simulation est affichée.

analytique (voir Eq. (V.17)).

L'étude spectrale des signaux photoacoustiques dans le modèle de l'absorbeur ponctuel avait montré que le poids de la non-linéarité thermoélastique prédominait aux hautes fréquences. On présente maintenant sur la figure V.21 les spectres fréquentiels des signaux photoacoustiques émis par une nanosphère d'or de rayon $R_s = 20$ nm pour une durée d'impulsion $\tau_p = 5$ ns et une température initiale $T_0 = 20^\circ C$. Pour le modèle prenant en compte la taille finie de la particule, les spectres en fréquence donnent le même résultat que le modèle de l'absorbeur ponctuel, en considérant des énergies absorbées E_{abs} en rapport avec l'énergie critique de taille finie $E_c^{R_s}$.

En définitive, les comportements décrits à l'aide du modèle analytique de l'absorbeur ponctuel (existence d'une énergie critique E_c , et poids important de la non-linéarité aux hautes fréquences) sont qualitativement en accord avec les résultats de nos simulations numériques prenant en compte les effets de taille finie. Cependant, notre approche permet d'affiner quantitativement les prédictions sur le poids de la contribution non-linéaire thermoélastique dans la génération photoacoustique.

Taille optimale pour la génération non-linéaire Nous souhaitons dans cette partie pouvoir prédire quantitativement le poids de la contribution non-linéaire dans la génération photoacoustique par une nanosphère d'or, en fonction de paramètres contrôlables expérimentalement. Pour ce faire, un grand nombre de simulations numériques ont été réalisées pour différentes tailles de particules et différentes températures d'équilibre du milieu.

Table V.2 – Prédictions numériques pour l'énergie critique $E_c^{R_s}$, le fluence critique $\Phi_c^{R_s}$ et le maximum de hausse de température dans la sphère ΔT_{max} pour des nanosphères d'or de différents rayons R_s et pour différentes températures initiales T_0 . La durée de l'impulsion laser a été fixée à $\tau_p = 5$ ns.

$T_0(^{\circ}C)$ \ R_s (nm)		10	20	30	40	50	60
5	$E_c^{R_s}$ (fJ)	9.4	19	38	66	110	170
	$\Phi_c^{R_s}$ (mJ/cm ²)	2.5	0.59	0.35	0.36	0.51	0.74
	ΔT_{max} (°C)	17.4	13.7	13.8	14.5	15.5	17.1
10	$E_c^{R_s}$ (fJ)	52	93	150	230	340	490
	$\Phi_c^{R_s}$ (mJ/cm ²)	14	2.8	1.4	1.3	1.6	2.1
	ΔT_{max} (°C)	96	65	55	51	49	49
20	$E_c^{R_s}$ (fJ)	120	220	350	520	740	1040
	$\Phi_c^{R_s}$ (mJ/cm ²)	33	6.5	3.2	2.9	3.6	4.5
	ΔT_{max} (°C)	230	150	126	114	107	104
40	$E_c^{R_s}$ (fJ)	230	400	630	940	1350	1850
	$\Phi_c^{R_s}$ (mJ/cm ²)	62	12	5.8	5.1	6.4	8.1
	ΔT_{max} (°C)	420	280	230	210	190	190

Le modèle de l'absorbeur ponctuel nous avait permis de définir une énergie critique délimitant la frontière entre régime linéaire et non-linéaire. Suivant cette définition, on peut déterminer de même une énergie critique $E_c^{R_s}$ prenant en compte la taille finie dans notre approche numérique. Pour une durée d'impulsion fixée à $\tau_p = 5$ ns, et pour différentes valeurs de taille R_s ainsi que de température T_0 , on réalise une série de simulations en fonction de la fluence Φ_0 . Un exemple est traité : les amplitudes des signaux de pression photoacoustique obtenus pour le couple de paramètres ($R_s = 20$ nm, $T_0 = 20^{\circ}C$) sont représentées sur la figure V.22 en fonction de l'énergie absorbée E_{abs} . Sur cette figure sont ajoutées également deux courbes en pointillés, asymptotes correspondant aux régimes linéaire et non-linéaire seuls. Leur intersection donnent alors l'énergie critique $E_c^{R_s}$ associée à ce jeu de paramètres, c'est à dire l'énergie absorbée par la nanosphère d'or qui produit un signal dont les contributions linéaire et non-linéaire sont de poids équivalent. On note que cette énergie critique pour $R_s = 20$ nm est plus élevée que celle trouvée dans le modèle analytique pour un même jeu de paramètre (τ_p, T_0) : $E_c^{R_s}(R_s = 20 \text{ nm}) \sim 5.5 \times E_c$. Ce résultat démontre l'intérêt en pratique de recourir à une approche numérique permettant une prédiction quantitative très différente de celle prédite par le modèle de l'absorbeur ponctuel.

La table V.2 présente la compilation des résultats obtenus : pour chaque couple de paramètres (R_s, T_0) on donne la valeur d'énergie critique $E_c^{R_s}$, la fluence critique $\Phi_c^{R_s}$ correspondante ($E_c^{R_s} = \Phi_c^{R_s} \times \sigma_a(R_s)$), et la hausse de température ΔT_{max} dans la nanosphère à $\Phi_0 = \Phi_c^{R_s}$. Cette table montre qu'il existe une taille optimale de nanosphère d'or pour laquelle la fluence $\Phi_c^{R_s}$ est minimale : cette valeur de R_s se situe aux alentours de 40 nm et est pratiquement indépendante de la température d'équilibre du milieu T_0 . Ainsi il s'agit de la taille de nanosphère privilégiée pour observer les non-linéarités thermoélastiques sur le signal photoacoustique émis tout en minimisant la fluence incidente nécessaire.

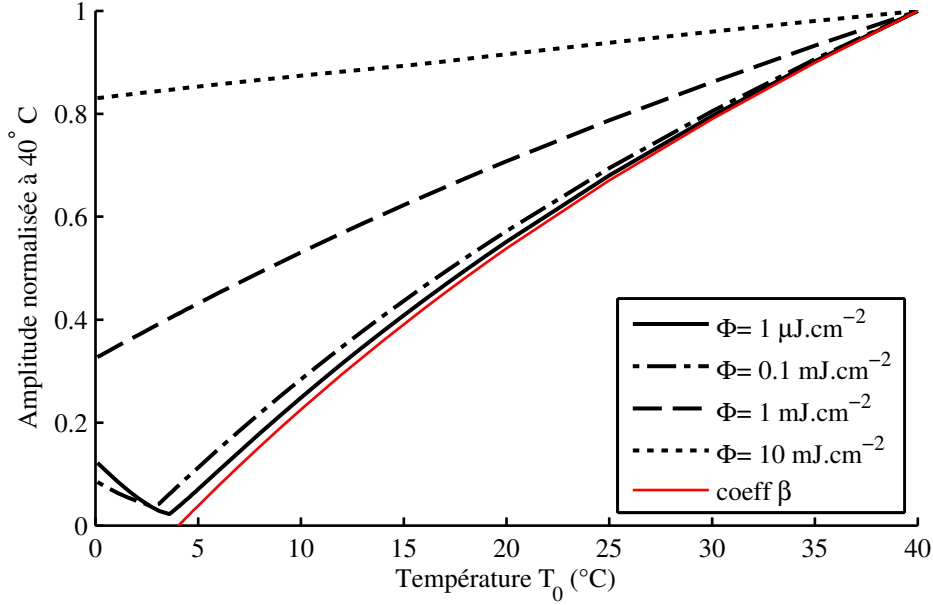


Figure V.23 – Variations en fonction de la température d'équilibre T_0 du maximum d'amplitude du signal photoacoustique, généré par une nanosphère d'or de rayon $R_s = 20$ nm. On donne les résultats pour différentes valeurs de fluence incidente Φ mais à durée d'impulsion laser fixée $\tau_p = 5$ ns. On a ajouté sur la figure le coefficient de dilatation thermique β de l'eau afin de comparer ses variations en température avec celles des signaux photoacoustiques.

Dépendance du signal en T_0

Excepté lors de l'étude de l'énergie critique calculée à partir des simulations numériques (voir paragraphe précédent), la température T_0 a été jusqu'à présent dans notre travail fixée à 20°C . Pour rappel, T_0 a été définie comme la température initiale ou d'équilibre du milieu, c'est à dire la température de l'ensemble nanosphère d'or plus eau environnante au repos avant que l'impulsion laser n'excite la particule. Cette température joue sur la génération photoacoustique à travers le coefficient de dilatation thermique $\beta(T)$, quel que soit le régime de génération considéré, linéaire comme non-linéaire. Dans le premier cas $\beta_0(T_0)$ dépend de T_0 , dans le second $\beta(T)$ dépend également de la température total du milieu : $\beta(T(r, t)) = \beta(T_0 + \Delta T(r, t))$. Dans les deux cas, T_0 a alors un effet sur la génération du signal photoacoustique.

Dans cette section on s'intéresse à l'impact des variations de T_0 sur le signal photoacoustique généré par la nanosphère d'or, à fluence donnée. On a réalisé des simulations numériques sur une nanosphère de rayon $R_s = 20$ nm et pour une durée d'impulsion laser $\tau_p = 5$ ns. On cherche à explorer les variations d'amplitude du signal photoacoustique en fonction de la température T_0 , pour différentes valeurs de fluence incidente Φ_0 afin de couvrir la gamme de comportement, du régime linéaire au régime non-linéaire.

La figure V.23 montre les résultats obtenus : le maximum d'amplitude de l'onde photoacoustique est donné en fonction de la température d'équilibre T_0 . Les données ont été normalisées par la fluence correspondante car ce qui importe ici est la visualisation des tendances dans l'évolution en température du signal.

La réponse photoacoustique en température de la nanosphère diffère selon la fluence incidente considérée : à très basse fluence, le comportement est linéaire et la courbe suit les évolutions en température du coefficient β (dont l'évolution en température est représentée par la courbe rouge sur la figure). Plus la fluence augmente plus la température locale augmente dans et au voisinage de la nanosphère, générant un effet non-linéaire sur le signal : ses variations suivent de moins en moins celle de β à mesure que Φ augmente. Il en résulte que le signal aux alentours de $T_0 = 4^\circ\text{C}$, qui devrait être nul dans une approche linéaire de la photoacoustique dans l'eau, est alors loin d'être négligeable pour les fortes fluences.

Sur cette figure, on peut observer également la faible contribution de l'or au signal photoacoustique. Aux alentours de $T_0 = 4^\circ\text{C}$, pour une fluence très faible de $\Phi_0 = 1 \mu\text{J}.\text{cm}^{-2}$, le signal photoacoustique généré devrait être nul, le coefficient de dilatation thermique de l'eau β_0 tendant vers 0. La contribution de l'or dans le régime nanoseconde, considérée comme négligeable quand l'eau, apparaît cependant dans ce contexte.

V.5 Discussion

Par une approche numérique, nous avons exploré théoriquement, à partir d'un modèle prenant en compte la taille finie des particules et la dépendance en température du coefficient de dilatation thermique, plusieurs aspects de la génération photoacoustique par une nanosphère d'or.

Tout d'abord, en régime de génération linéaire, les simulations numériques ont permis de quantifier la contribution à l'énergie du signal émis, par l'or d'une part et par l'eau environnant la particule d'autre part. On a montré que selon la durée d'impulsion laser illuminant l'objet, les contributions relatives changeaient : on constate une contribution principalement de l'or dans le régime picoseconde, et principalement de la couche d'eau environnante dans le régime nanoseconde. Ces résultats dans le régime nanoseconde sont en accord avec les résultats expérimentaux obtenus par [Chen et al. \[2012\]](#).

Notre approche numérique a ensuite permis de fournir une estimation, en régime d'impulsion nanoseconde, de la taille de la couche d'eau émettrice. Une loi d'échelle a pu être établie, reliant la dimension ξ_{coque} à la durée d'impulsion. On observe que cette dépendance est proche d'une loi de diffusion. Nous avons de plus constaté sur trois différentes tailles de particules que le paramètre R_s jouait très peu sur ξ_{coque} . Pour une durée d'impulsion de $\tau_p = 5 \text{ ns}$, nous obtenons l'estimation suivante : $\xi_{coque} \sim 40 \text{ nm}$.

La génération photoacoustique par une nanoparticule avait fait l'objet dans la littérature d'une modélisation sous forme d'une émission par un absorbeur ponctuel [[Calasso et al., 2001](#)]. Les résultats prédits par ce modèle ont été comparés à ceux obtenus avec nos simulations numériques prenant en compte la taille finie de la nanoparticule. Ces deux approches sont en accord pour les sphères de rayon suffisamment faible. Pour le plus gros rayon étudié, $R_s = 40 \text{ nm}$, l'écart relatif entre les énergies rayonnées prédites par les deux modèles est de moins de 15%.

Dans un second temps, en prenant en compte la dépendance dynamique en température durant l'illumination du coefficient de dilatation thermique de l'eau $\beta(T)$, nous nous sommes

intéressés aux conséquences de la génération non-linéaire d'origine thermoélastique. En reprenant le modèle de l'absorbeur ponctuel qui fournit une expression analytique du signal photoacoustique émis en fonction des paramètres d'éclairement et d'absorption du problème, nous avons établi un ensemble de prédictions permettant l'évaluation du poids des non-linéarités dans le signal. Nous avons notamment défini une énergie critique E_c , définie comme l'énergie absorbée par l'absorbeur ponctuel à laquelle les contributions linéaire et non-linéaire sont de poids équivalent. Nous avons ensuite établi une loi de comportement de l'évolution de cette énergie critique en fonction des paramètres de température T_0 et de durée d'impulsion τ_p .

L'analyse du contenu fréquentiel des signaux photoacoustiques émis en régime non-linéaire a permis de mettre en évidence la dépendance en fréquence de l'accroissement de signal dû à la non-linéarité : le poids des contributions non-linéaires croît avec la fréquence.

Notre modèle, qui prend en compte la taille finie des nanosphères d'or, a permis de confirmer les prédictions issues du modèle de l'absorbeur ponctuel sur la dépendance fréquentielle des non-linéarités. On remarque ainsi que pour des fréquences au-delà de quelques dizaines de MHz la contribution non-linéaire au signal devient significative. Si le modèle de l'absorbeur ponctuel fournissait des prédictions qualitativement correctes, notre résolution numérique du problème à taille finie a permis une estimation quantitative de ces prédictions. Pour ce qui est de l'énergie critique nos prédictions quantitatives montrent une dépendance à la taille de la nanosphère d'or. À partir de $E_c^{R_s}$ on peut définir une fluence critique $\Phi_c^{R_s}$. L'observation des variations de cette fonction montre un minimum aux alentours de $R_s = 40$ nm. Nos simulations permettent de prédire une taille optimale de particule avec laquelle le signal photoacoustique généré aura la plus forte contribution relative non-linéaire.

Dans notre modélisation numérique, l'hypothèse de continuité de la température à l'interface or-eau, c'est à dire l'absence de résistance thermique interfaciale, constitue une limitation. Selon le traitement de surface, la résistance interfaciale peut en effet jouer un rôle dans la diffusion de chaleur dans l'environnement aqueux [Baffou and Rigneault, 2011]. Dans le cas du régime linéaire, où on a vu que la modélisation par l'absorbeur ponctuel est suffisante pour décrire la génération par une nanosphère, on peut a priori négliger l'incidence de cette résistance thermique, dans la mesure où seule l'énergie absorbée apparaît dans le modèle. Par contre dans le cas du régime non-linéaire, le champ de température a un très fort impact sur le signal final obtenu : il est alors a priori possible que la résistance thermique joue un rôle sur le signal et sur sa dépendance aux différents paramètres tels que τ_p et R_s . Une étude préliminaire a été mise en oeuvre pour prendre en compte la résistance thermique interfaciale, en suivant l'approche numérique proposée par Baffou and Rigneault [2011] : ces travaux se poursuivent au moment de la finalisation de ce manuscrit.

Cet effet de la résistance thermique semble être rapporté expérimentalement par Chen et al. [2011]. Dans cette étude les auteurs observent les signaux photoacoustiques générés par des nanoparticules d'or enrobées de différentes épaisseurs de couche de silice ou de PEG. Ils remarquent que pour une section efficace d'absorption *identique*, le signal photoacoustique émis par les particules enrobées de silice est plus fort que celui émis par les particules enrobées de PEG. Leur hypothèse est qu'un enrobage de silice entraîne une diminution de cette résistance, un transfert de chaleur plus important dans l'eau et donc une génération plus intense. D'autres expériences des mêmes auteurs [Chen et al., 2013], dans la continuité des précédentes, semblent confirmer cette observation. Dans cette deuxième étude sur des particules

de σ_a constant, ils postulent que le signal photoacoustique évolue quasi-linéairement en fonction de la température T_0 de l'eau (régression du coefficient β de l'eau), mais avec une pente définie par un coefficient fonction de l'enrobage (épaisseur de silice ou PEG).

Ces résultats de [Chen et al. \[2013\]](#) sont surprenants. Ils semblent notamment en contradiction avec un autre résultat de la littérature. [Cho et al. \[2009\]](#) avancent dans leur étude qu'on peut déterminer la section efficace d'absorption σ_a d'une nanoparticule d'or à partir du signal photoacoustique qu'elle émet. A partir de solutions calibrées en absorption μ_a , de bleu de méthylène, ils remontent au coefficient d'absorption de solutions de nanoparticules d'or, via la relation de proportionnalité sur le signal photoacoustique : $p \propto \mu_a$. Connaissant la concentration en nanoparticules de leurs solution ils peuvent au final arriver à obtenir le σ_a de la nanoparticule d'or considérée. C'est ce qu'ils ont fait expérimentalement sur plusieurs types de particules (nanocages d'or et nanobatonnets d'or) avec un bon accord entre théorie et expériences. Or ce travail repose sur l'hypothèse d'un coefficient de proportionnalité constant entre pression photoacoustique et absorption, quels que soient l'espèce absorbante et son enrobage, et donc la résistance thermique. L'incidence de la résistance thermique dans l'étude de la génération photoacoustique par une nanoparticule d'or reste donc encore sujette à caution, et ce, même en régime de génération linéaire. De plus amples études sur ce sujet seront alors nécessaires pour éclaircir cette apparente contradiction des résultats de la littérature.

Malgré cette limitation liée à l'hypothèse de continuité de température à l'interface, nos travaux fournissent d'ores et déjà une correction importante au modèle de l'absorbeur ponctuel en régime non-linéaire pour le cas des nanosphère d'or. Dans cette description des non-linéarités, on a fixé la durée d'impulsion laser à $\tau_p = 5$ ns, ce qui correspond à une valeur expérimentale usuelle, caractéristique des lasers Q-switchés très utilisés pour les expériences d'imagerie photoacoustique biomédicales. Nous avons montré que l'énergie critique (Eq. (V.17)) qui régit le poids des contributions linéaire et non-linéaire dans le modèle de l'absorbeur ponctuel est une fonction de τ_p en loi de puissance. Ainsi les résultats obtenus en simulation numérique pour une valeur de τ_p , peuvent être transposés, *qualitativement*, pour un changement de durée d'impulsion : si on diminue τ_p (toujours de l'ordre de la nanoseconde cependant, c'est à dire avec l'approximation des impulsions longues pour que la formule reste exacte), les valeurs d'énergie critique et de fluence critique du tableau V.2 diminueront aussi.

En conclusion, les résultats présentés fournissent des prédictions quantitatives nouvelles quant à la génération photoacoustique par une nanosphère d'or. Bien que les mécanismes impliqués soient connus, ce phénomène n'avait pas fait l'objet jusqu'à maintenant d'une étude quantitative et comparée de la non-linéarité en fonction des paramètres du problème. Cette manifestation de non-linéarité propre aux nanoabsorbeurs nous semble cependant fondamentale : expérimentalement, celle-ci suggère une nouvelle approche pour discriminer des agents de contraste photoacoustique des absorbeurs endogènes rencontrés dans les tissus.

Des prédictions sur une nanosphère d'or unique ont été présentées dans ce chapitre, mais dans la réalité expérimentale les particules sont dispersées en grand nombre dans un milieu. Le chapitre suivant traite donc de la généralisation des résultats obtenus pour une particule unique au cas d'une collection de nanoparticules, et propose de confirmer expérimentalement les prédictions concernant des solutions de nanoparticules d'or.

Chapitre VI

De la nanosphère d'or unique à la collection de particules

Table des matières

VI.1 Absorption continue, absorption discrète	113
VI.1.1 Modèles d'absorption	113
VI.1.2 Description physique des modèles	114
Modèle homogène	114
Modèle discret	115
Comparaison des deux modèles	115
VI.1.3 Influence du champ de température	118
VI.2 Collection de nanosphères d'or et résultats expérimentaux . . .	121
VI.2.1 De la nanosphère unique à la collection	121
VI.2.2 Confirmations expérimentales	125
Expériences préliminaires	125
Discussion de ces expériences	128
Expériences à haute fréquence	131
VI.3 Conclusion	136

LE but de ce chapitre est de prouver la faisabilité de la discrimination par imagerie photoacoustique de deux solutions d'absorption de nature différente : la solution d'absorption continue, telle l'encre organique, et la solution d'absorption discrète telle la solution de nanosphères d'or. Nous souhaitons alors étudier et initier le développement d'une nouvelle forme de contraste d'imagerie : le contraste de non-linéarité thermoélastique.

Le chapitre V a exposé les résultats de nos travaux décrivant le comportement des nanosphères d'or sous illumination laser et la génération photoacoustique en découlant. Les mécanismes entraînant une émission de signaux en régime non-linéaire ont été présentés : l'absorption à échelle nanométrique d'énergie conduit à l'établissement d'un champ de température élevé, localisé dans le voisinage de la particule. La dépendance forte du coefficient de dilatation thermique β de l'eau à la température est à l'origine de cet effet à travers l'équation d'onde photoacoustique dans les liquides (Eq.(I.6)). Le modèle numérique déployé a permis, à partir de l'étude de ces mécanismes, d'établir des lois prédictives de comportement du système en fonction des paramètres du problème : taille de la nanosphère R_s , température d'équilibre du milieu T_0 .

A partir des conclusions tirées sur le comportement de la nanosphère unique sous illumination, ce chapitre présente la généralisation pour une collection d'absorbeurs. L'expérimentation photoacoustique se pratique en effet, sauf montages particuliers de microscopie, sur des étendues volumiques tels les tissus biologiques. Les signaux de pression obtenus à l'aide de récepteurs ultrasonores (transducteurs mono-éléments, barrettes d'imagerie, etc...) contiennent des informations en volume. Dès lors toute exploration expérimentale d'effets non-linéaires par les nanoparticules d'or passe par l'utilisation et l'étude d'un nombre élevé de particules, suffisant en tout cas pour produire un signal détectable par les sondes et détecteurs classiquement utilisés en imagerie acoustique.

On expose dans ce chapitre les principes théoriques de la génération photoacoustique non-linéaire, généralisés à une solution ou collection de nanosphères d'or. La comparaison avec la solution d'absorption homogène permettra d'établir les points communs entre ces deux types de milieu, et les différences permettant une exaltation des signaux issus des nanoparticules. Afin d'étayer le modèle prédictif théorique élaboré, des expériences d'imagerie photoacoustique de solutions de nanosphères d'or ont été réalisées. Celles-ci permettront de visualiser les effets produits par les mécanismes de non-linéarités thermoélastiques et de valider les prédictions établies dans le chapitre V.

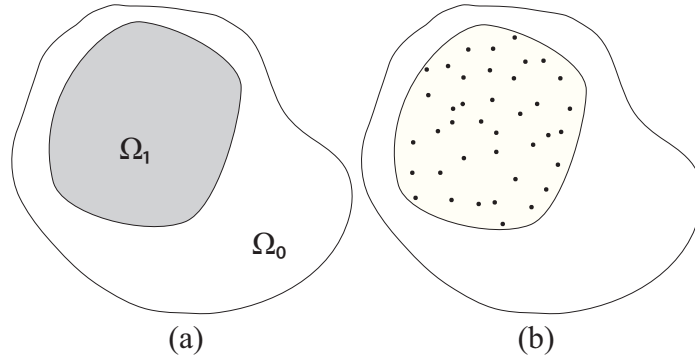


Figure VI.1 – Représentation schématique d'un milieu contenant soit un volume absorbant homogène (a) soit un volume absorbant discret (b)

VI.1 Absorption continue, absorption discrète

On souhaite dans cette première section comparer deux modèles différents de milieu absorbant générant des ondes photoacoustiques : le continuum d'absorption et la solution d'absorption discrète.

VI.1.1 Modèles d'absorption

Considérons Ω_1 , une région absorbant la lumière, incluse dans une région Ω_0 , transparente. Cette région Ω_1 a un volume V_1 et une dimension caractéristique $L_1 = V_1^{1/3}$. La figure VI.1 représente alors les deux cas se rapportant aux modèles d'absorption. Sur la figure VI.1(a) le domaine absorbant Ω_1 est décrit par un coefficient d'absorption μ_a , avec $\mu_a(\mathbf{r}) = \mu_a \forall \mathbf{r} \in \Omega_1$, et $\mu_a(\mathbf{r}) = 0 \forall \mathbf{r} \in \Omega_0$. Sur la figure VI.1(b), l'absorption dans Ω_1 est décrite par une collection de N absorbeurs considérés ponctuels, en solution dans un milieu transparent de propriétés identiques à Ω_0 , et caractérisés par leur section efficace d'absorption σ_a . Si on pose $\mu_a = \frac{N}{V_1} \sigma_a$, alors les deux modèles de distribution d'absorption sont macroscopiquement équivalents. On suppose en outre que : $\frac{1}{\mu_a} \gg L_1$: ainsi le volume absorbant Ω_1 peut être illuminé par une fluence spatialement constante ($\Phi(\mathbf{r}) = \Phi_0$). On considère par ailleurs le milieu comme homogène acoustiquement et thermiquement.

L'objectif dans cette section est de discuter des conditions selon lesquelles ces deux modèles d'absorption sont amenés à générer des signaux photoacoustiques identiques, et a contrario les conditions permettant une levée "d'ambiguïté photoacoustique". Dans le contexte de l'imagerie photoacoustique, le domaine Ω_1 peut représenter une région absorbante et diffusante (toujours illuminée de manière homogène spatialement) incluse dans un milieu Ω_0 diffusant et non-absorbant.

VI.1.2 Description physique des modèles

Modèle homogène

On a exposé dans le chapitre I les équations et les modèles physiques régissant la génération et la propagation photoacoustique dans un liquide. On précise en préambule de cette section que, quel que soit le modèle d'absorption choisi, le milieu est acoustiquement et thermiquement homogène : les paramètres physiques tels que la vitesse du son c_s , la masse volumique ρ_0 , le coefficient de diffusion thermique κ , la capacité thermique c_p et le coefficient de dilatation thermique isobare β , notamment impliqués dans l'équation d'onde photoacoustique dans les liquides (Eq.(I.6)) et l'équation de diffusion de la chaleur (Eq.(I.5)), sont des constantes indépendantes. Le modèle homogène se distingue donc du modèle discret uniquement par ses propriétés optiques d'absorption, considérées ici elles aussi comme indépendantes de l'espace et du temps dans le domaine Ω_1 .

Dans ce chapitre on considère toujours une impulsion laser de profil temporel gaussien. Ainsi le taux de fluence incidente Φ_r (en W.cm^{-2}) s'écrit :

$$\Phi_r(\mathbf{r}, t) = \Phi_0 \frac{1}{\tau_p} f\left(\frac{t}{\tau_p}\right) \quad (\text{VI.1})$$

où f est la fonction adimensionnée représentant l'évolution temporelle de la puissance de l'impulsion laser.

Dans le cas général la solution est donnée par l'équation (I.18). Cependant dans la pratique on peut simplifier le problème à partir d'hypothèses de confinement.

Dans le cadre de l'hypothèse de confinement thermique la condition sur L_1 s'exprime ainsi :

$$L_1 \gg \sqrt{\chi \tau_p} \quad (\text{VI.2})$$

Cette condition stipule que durant l'illumination de durée τ_p la diffusion thermique est négligeable en regard de la taille de Ω_1 . Pour $\tau_p = 5$ ns, et Ω_1 un milieu aqueux, par exemple, la condition donne : $L_1 \gg 25$ nm. Ainsi en pratique, lors d'expériences d'imagerie photoacoustique, la condition de confinement thermique est toujours vérifiée.

Pour s'en convaincre considérons la formule (I.12) qui donne un ordre de grandeur de la fréquence attendue du signal photoacoustique émis par une inclusion absorbante. Pour $L_1 = 25$ nm on obtient $\nu_{PA} = 60$ GHz. Cette fréquence est bien au dessus des bandes de fréquence usuelles des outils de mesure du signal (de l'ordre de 1 – 10 MHz pour les éléments piézoélectriques voire 100 MHz). On en conclut que cette limite de confinement est bien en-deçà de la limite de résolution des instruments de mesure. La solution du problème photoacoustique, dans ce cas, s'écrit alors à partir de l'équation (I.19) et de la fluence incidente (Eq. (VI.1)) :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{\Gamma}{c_s^2} \mu_a \Phi_0 \frac{1}{\tau_p} \iiint_{\mathbf{r}' \in \Omega_1} \frac{1}{4\pi \|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \frac{\partial f}{\partial t} \left(\frac{t - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s}}{\tau_p} \right) d^3 \mathbf{r}' \quad (\text{VI.3})$$

Modèle discret

On considère maintenant le cas de l'absorption discrète : le domaine Ω_1 représente ici une solution remplie d'absorbeurs ponctuels. Dans ce problème chaque absorbeur fonctionne comme une source thermique ponctuelle dans le solvant : la condition de confinement thermique ne s'applique évidemment plus à cette situation.

Dans le chapitre I on a décrit le modèle de l'absorbeur ponctuel et présenté le signal photoacoustique en découlant. Ce signal peut être complexe si dans la résolution du problème thermique on tient compte de la dépendance du coefficient de dilatation thermique β en température. Le signal photoacoustique de l'absorbeur ponctuel, sous l'hypothèse d'impulsion longue ($\tau_p \gg \frac{\chi}{c_s^2}$) gaussienne, s'écrit :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{\Gamma}{c_s^2} \sigma_a \Phi_0 \frac{1}{4\pi \|\mathbf{r}\| \tau_p} \frac{\partial \Psi}{\partial t} \left(\frac{t - \frac{\|\mathbf{r}\|}{c_s}}{\tau_p} \right) \quad (\text{VI.4})$$

où la fonction Ψ est une fonction compliquée. Dans le modèle de l'absorbeur ponctuel elle résulte de l'addition de la contribution linéaire et de la contribution non-linéaire au signal, à partir des équations (I.27) et (I.36) :

$$\Psi \left(\frac{t - \frac{\|\mathbf{r}\|}{c_s}}{\tau_p} \right) = f \left(\frac{t - \frac{\|\mathbf{r}\|}{c_s}}{\tau_p} \right) + \frac{\beta_1}{\beta_0} \frac{E_{abs}}{4\pi^2 c_p \chi^{3/2} \tau_p^{3/2} \rho_0} \sqrt{2} \ln(2)^{7/4} \frac{\partial}{\partial t} \left(\int_0^{+\infty} [...] \right) \quad (\text{VI.5})$$

Dans le cas de la solution d'absorbeurs ponctuels le signal émis peut être vu (sous condition, explicitée dans une section suivante) comme la somme des contributions des absorbeurs en solution. On obtient alors le signal photoacoustique suivant :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{\Gamma}{c_s^2} \sigma_a \Phi_0 \frac{1}{\tau_p} \left[\sum_{\mathbf{r}_i \in \Omega_1} \frac{1}{4\pi \|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i\|} \frac{\partial \Psi}{\partial t} \left(\frac{t - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i\|}{c_s}}{\tau_p} \right) \right] \quad (\text{VI.6})$$

Comparaison des deux modèles

Comparons maintenant les signaux photoacoustiques émis par les deux modèles d'absorption. Comme posé en préambule, on considère que leur absorption macroscopique est équivalente ($\mu_a = \frac{N}{V_1} \sigma_a$). On remarque alors que les équations (VI.3) et (VI.6) sont *identiques* sous deux conditions distinctes.

1. Régime de génération linéaire. En considérant que le coefficient de dilatation thermique β est indépendant de la température, le terme non-linéaire dans la formule (VI.5) s'annule alors et on obtient l'égalité des fonctions : $\Psi = f$.
2. Distance inter-particules suffisamment petite. Si la distance inter-particules $l_1 = \left(\frac{V_1}{N} \right)^{1/3}$ est plus petite que l'étendue spatiale du signal photoacoustique émis par un unique absorbeur, alors la somme dans l'équation (VI.6) est équivalente à l'intégrale de l'équation (VI.3). Cette condition s'écrit :

$$l_1 \ll c_s \tau_p = l_{ac} \quad (\text{VI.7})$$

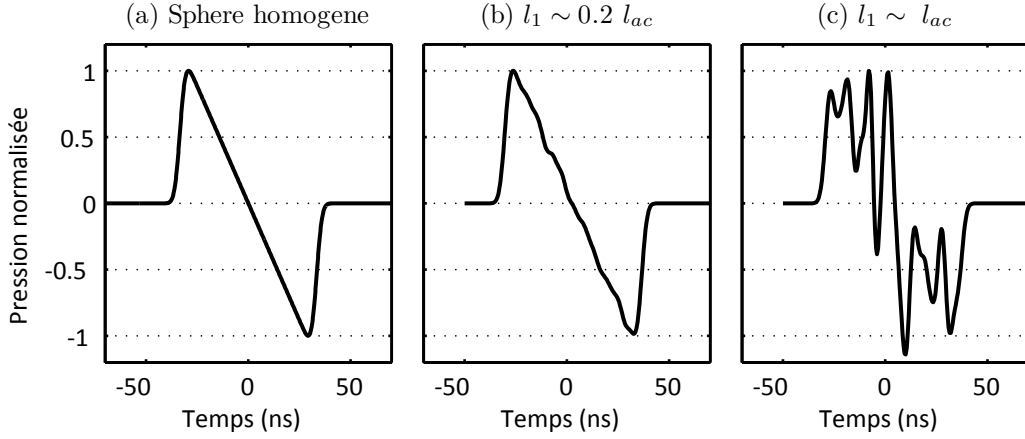


Figure VI.2 – Signal photoacoustique émis en champ lointain par une distribution sphérique d'absorption de dimension $L_1 = 100 \mu\text{m}$. (a) Distribution continue d'absorption, (b) distribution discrète : 175000 absorbeurs ponctuels ($l_1 \sim 0.2 l_{ac}$), (c) 1250 absorbeurs ($l_1 \sim l_{ac}$).

Sous les deux conditions énoncées ci-dessus, un continuum d'absorption et une collection d'absorbeurs ponctuels sont indiscernables du point de vue du signal photoacoustique émis. C'est cette propriété qui a été utilisée par [Cho et al. \[2009\]](#) pour mesurer la valeur de section efficace d'absorption σ_a d'une suspension de N nanoparticules métalliques identiques où N est connu, en comparant le signal photoacoustique obtenu avec celui émis par une solution calibrée de bleu de méthylène.

On peut donner un exemple illustrant cette équivalence des deux modèles d'absorption sous ces conditions. On considère ici que le domaine Ω_1 est une boule de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$ dont l'absorption optique peut soit être uniformément continue sur tout le volume, soit être due à une suspension d'absorbeurs ponctuels en solution dans un milieu transparent. Ses propriétés acoustiques et thermiques sont celles de l'eau. Dans le premier chapitre on a explicité le signal photoacoustique émis par la boule uniformément absorbante (de faible absorption c'est à dire $\frac{1}{\mu_a} \gg L_1$, pour que $\Phi(\mathbf{r}) = \Phi_0$). La figure [I.3](#) représente le signal correspondant à une illumination impulsionnelle ($\Phi_r(t) = \delta(t)$). Dans ce cas-ci on considère une impulsion de durée finie $\tau_p = 5 \text{ ns}$. Le condition [\(VI.7\)](#) suppose alors, pour avoir équivalence photoacoustique entre les deux types d'absorption que : $l_1 \ll l_{ac} = 7.5 \mu\text{m}$. Ce qui correspond à un nombre de particule $N = \frac{V_1}{l_{ac}^3} \sim 1250$. La figure [VI.2](#) montre les signaux photoacoustiques obtenus dans trois différents cas :

- (a) Le domaine Ω_1 absorbe uniformément la lumière. Le signal photoacoustique est analytiquement obtenu par la convolution du "N" photoacoustique présenté dans le premier chapitre, avec l'impulsion laser de durée finie.
- (b) Le domaine Ω_1 contient 175000 absorbeurs ponctuels. Dans ce cas la distance inter-particules vaut : $l_1 = 1.4 \mu\text{m} \sim 0.2 l_{ac}$
- (c) Le domaine Ω_1 contient 1250 absorbeurs ponctuels. Il s'agit du cas limite pour lequel $l_1 = l_{ac}$.

Les signaux issus du modèle d'absorption discret ont été obtenus en générant aléatoirement les positions de N absorbeurs dans le domaine Ω_1 . Le motif photoacoustique de base d'un absorbeur ponctuel a été déduit de la formule [\(I.27\)](#) donnant le signal de l'absorbeur ponctuel

en régime linéaire (afin de respecter la condition 1 fixée plus haut). Le signal total a été obtenu en sommant les contributions de chaque absorbeur.

Comme attendu on remarque que la forme de signal (b) sur la figure VI.2 est quasi-identique (à de légères fluctuations près) à celle obtenue en (a) par l'absorption uniforme. C'est seulement en diluant suffisamment la solution d'absorbeurs discrets qu'on peut détecter photoacoustiquement leur signature en régime linéaire.

Les deux types d'absorption discutés dans cette section sont des modèles décrivant les propriétés optiques des milieux matériels. Cependant le caractère particulière de la matière met en défaut, a priori, le modèle théorique d'absorption optique continue. Dans le premier chapitre ont été décrites les encres organiques (ex : le bleu de méthylène [Cho et al., 2009]), agents de contrastes très utilisés en biomédecine, notamment en photoacoustique. Ces composés, sous forme liquide, sont constitués de grandes molécules organiques de l'ordre du nanomètre, qui absorbent la lumière à des longueurs d'onde définies par leur spectre d'absorption (voir par exemple le spectre de l'ICG en figure I.10). De même on a vu que l'hémoglobine en solution dans le sang absorbe sélectivement la lumière. Cet aspect particulière n'empêche pourtant pas de qualifier l'absorption de ces encres ou du sang de continuum d'absorption. Tout dépend en effet des échelles inter-particules impliquées et de leur rapport avec les longueurs caractéristiques du problème photoacoustique. En l'occurrence, pour des durées de l'ordre de la nanoseconde d'impulsion laser, la plus courte échelle dans le problème photoacoustique est dictée par la diffusion thermique. D'un point de vue photoacoustique le modèle d'absorption est alors considéré comme continu si le champ de température est homogène spatialement. Cette condition thermique est discuté dans la section suivante

Le deuxième modèle d'absorption évoqué, la solution d'absorbeurs ponctuels, est là encore une représentation théorique de milieux physiques réels. La solution de nanoparticules métalliques par exemple est constituée d'absorbeurs de taille finie de l'ordre de la dizaine voire la centaine de nanomètres. Pourtant d'un point de vue acoustique leur taille reste négligeable en comparaison de la longueur d'onde du signal photoacoustique émis. Le chapitre V a ainsi permis de montrer à l'aide de simulations numériques que le modèle de l'absorbeur ponctuel en régime linéaire prédisait correctement le signal photoacoustique émis par une nanosphère d'or de taille finie. Pour une durée de l'ordre de la nanoseconde ce modèle de l'absorbeur ponctuel en régime linéaire donne alors : $\lambda \sim 5 \mu\text{m}$. Pourtant là encore le champ de température a une importance, comme vu dans le chapitre V, où on a décrit les mécanismes de non-linéarité thermoélastique influençant la génération photoacoustique par une nanosphère d'or.

Ainsi si les deux modèles d'absorption discutés ici produisent un signal photoacoustique *identique* sous les deux conditions stipulées (linéarité et distance inter-particules petite), un champ local intense de température doit permettre de briser l'hypothèse de linéarité dans la solution discrète, et donc de discerner photoacoustiquement une encre organique d'une solution de nanosphères d'or par exemple.

VI.1.3 Influence du champ de température

Considérons le champ de température correspondant aux deux modèles d'absorption discutés. Pour le modèle d'absorption continue la montée en température dans le domaine Ω_1 est donnée par l'expression suivante :

$$\Delta T = \frac{\mu_a \Phi_0}{\rho_0 c_p} \quad (\text{VI.8})$$

Pour des tissus biologiques et une illumination classique en imagerie photoacoustique on peut donner des ordres de grandeur des paramètres de l'équation (VI.8) : $\mu_a \sim 10 \text{ cm}^{-1}$, $\Phi_0 \sim 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$, $\rho_0 \sim 1000 \text{ kg.m}^{-3}$ et $c_p \sim 4200 \text{ J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$. On obtient alors une faible montée en température : $\Delta T \sim 10 \text{ mK}$.

On s'intéresse maintenant au cas de la distribution contenant des absorbeurs ponctuels. La formule (I.26) est la fonction de Green en espace libre de l'équation de la chaleur, on obtient alors le champ de température d'un absorbeur à la position $\mathbf{r} = \mathbf{r}_i$ en convoluant cette fonction avec celle du profil temporel de l'impulsion :

$$T(\mathbf{r}, t) = \frac{\sigma_a \Phi_0}{8\rho_0 c_p} \left[\frac{1}{\tau_p} f\left(\frac{1}{\tau_p}\right) * \frac{H(t)}{(\pi\chi t)^{3/2}} e^{-\frac{\|\mathbf{r}-\mathbf{r}_i\|^2}{4\chi t}} \right] \quad (\text{VI.9})$$

Pour un absorbeur ponctuel le champ de température diverge vers l'infini en $\mathbf{r} = \mathbf{r}_i$, lorsque $t \rightarrow 0$. Puis la température diffuse dans l'espace à mesure que t augmente. Dans la solution d'absorbeurs la distance inter-particules l_1 a donc un impact sur la distribution de température : pendant une durée d'impulsion τ_p le champ de température reste fortement hétérogène si la longueur caractéristique de diffusion reste bien plus faible que l_1 . Cette hypothèse s'écrit :

$$l_1 \gg 2\sqrt{\chi\tau_p} = l_{smooth} \quad (\text{VI.10})$$

$$\text{ou : } \tau_p \ll \frac{l_1^2}{4\chi} = \tau_{smooth} \quad (\text{VI.11})$$

Cette condition révèle si une distribution d'absorption suivant le modèle discret est homogène ou inhomogène, d'un point de vue thermique.

Or le champ de température est la source de l'équation d'onde photoacoustique (voir Eq. (I.6)). Ainsi une distribution photoacoustique d'absorption discrète, mais homogène thermiquement, suit le modèle décrit dans la précédente section de continuum d'absorption. Par exemple considérons le sang et son absorption optique via l'hémoglobine. On a vu dans le premier chapitre que la concentration sanguine en hémoglobine est de $C \sim 2 \times 10^{-6} \text{ mol.cm}^{-3}$. Cette concentration donne une distance inter-particules (d'hémoglobine) de : $l_1 \sim 10 \text{ nm}$. Cette distance interparticule implique alors, avec la condition (VI.11) : $\tau_{smooth} \sim 150 \text{ ps}$. On voit alors que pour des durées d'impulsion nanosecondes le champ de température est homogène dans le sang : ce milieu suit alors le modèle du continuum d'absorption. Pour les mêmes raisons de concentration, les encres organiques suivent le même modèle.

Les solutions de nanoparticules d'or par contre, de par leur très forte absorption à la résonance plasmon-polariton, sont beaucoup plus diluées. Considérons par exemple une solution de

nanosphères d'or de rayon $R_s = 20$ nm, diluées dans l'eau et non-agrégées. Ces particules ont alors une section efficace d'absorption dans l'eau (voir Table V.2) de $\sigma_a = 3.3 \times 10^{-15}$ m². Pour que la solution ait une absorption $\mu_a = 10$ cm⁻¹, il faut alors que la densité en nanosphères soit de $\frac{N}{V_1} = 3 \times 10^{17}$ m⁻³. On obtient ainsi une distance inter-particules : $l_1 \sim 1.5$ μm, qu'on peut comparer avec la distance l_{smooth} pour une durée d'impulsion de $\tau_p = 5$ ns : $l_{smooth} \sim 50$ nm. La distance l_1 est plusieurs ordres de grandeur au-dessus de l_{smooth} : on peut alors considérer que le champ de température est hautement hétérogène lors de la génération photoacoustique par une telle solution de nanoparticules d'or.

Nous généralisons ce résultat à toutes les solutions de nanoparticules métalliques illuminées par des impulsions laser nanosecondes. Lors de l'illumination ces solutions voient se développer un champ de température hétérogène, hautement piqué autour des absorbeurs et dont les maxima locaux sont bien plus élevés que la hausse de température obtenues dans le cas du continuum d'absorption (par exemple les encres organiques ou le sang).

Pour illustrer ce champ de température dans les deux modèles discutés, considérons par exemple la même distribution d'absorption sphérique Ω_1 que présentée en figure VI.2. L'absorption peut là encore être continue comme dans une encre organique, ou présenter un aspect discret comme dans la solution de nanoparticules. La région d'intérêt de diamètre $L_1 = 100$ μm est illuminée par une impulsion laser de durée $\tau_p = 5$ ns avec une fluence $\Phi_0 = 5$ mJ.cm⁻². L'absorption macroscopique dans les deux cas est supposée assez élevée : $\mu_a = 10$ cm⁻¹. La solution de nanoparticules est constituée de nanosphères d'or de rayon $R_s = 20$ nm : la boule Ω_1 en compte ainsi $N \sim 175000$.

Dans la section précédente, l'étude du signal photoacoustique généré dans les deux modèles d'absorption, montrait une équivalence en régime linéaire si les absorbeurs discrets respectaient : $l_1 \ll l_{ac}$ (voir Fig. VI.2). Dans les milieux aqueux et pour l'impulsion considérée : $l_{ac} = 7.5$ μm, ce qui fait que le signal photoacoustique généré par les deux solutions est identique. Cependant dans le cas de la solution de nanoparticules on a vu que $l_1 \gg l_{smooth}$: bien que générant un signal photoacoustique identique, les deux solutions se différencient alors par leur champ de température.

La figure VI.3 représente ainsi le champ de température dans la boule en coupe équatoriale pour le continuum d'absorption. La hausse d'absorption y est limitée à environ $\Delta T \sim 10$ mK. Pour une même absorption macroscopique, la figure VI.4(a) montre le champ de température pour la solution de nanosphère d'or. Cette fois le champ de température est piqué sur les nanoparticules et atteint en ces points $\Delta T \sim 120$ K. La figure a été réalisée en générant aléatoirement les positions des N nanosphères d'or. Le champ de température généré par une nanosphère illuminée par le laser a été calculé à partir des simulations numériques présentées dans le chapitre V. Le champ de température total dans la boule Ω_1 a été obtenu en sommant les contributions de chaque nanosphère. Et au final la figure représente une coupe équatoriale de la boule. Afin de visualiser la décroissance spatiale du champ de température généré par une unique nanosphère, un carré central de coté 5 μm a été zoomé en figure VI.4(b).

La figure VI.4 permet de visualiser cette hétérogénéité du champ de température de la solution de nanosphères d'or, et de confirmer l'indépendance thermique de chaque nanoparticule vis à vis de son voisinage immédiat. Telle qu'elles sont réparties les nanosphères illuminées

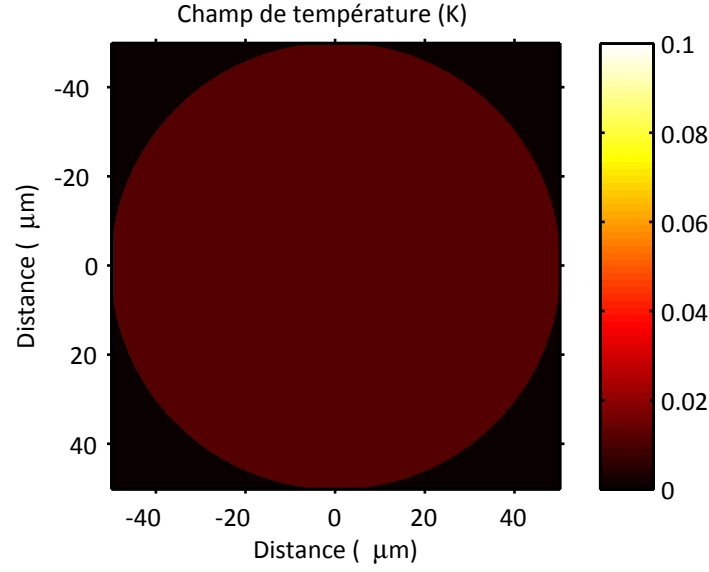


Figure VI.3 – Carte de température réalisée à t_0 , au maximum d'illumination gaussienne, pour une distribution d'absorption homogène dans une boule de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. Le coefficient d'absorption est $\mu_a = 10 \text{ cm}^{-1}$. La fluence incidente est de $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$ et l'illumination dure $\tau_p = 5 \text{ ns}$. L'image représente la section équatoriale de la boule.

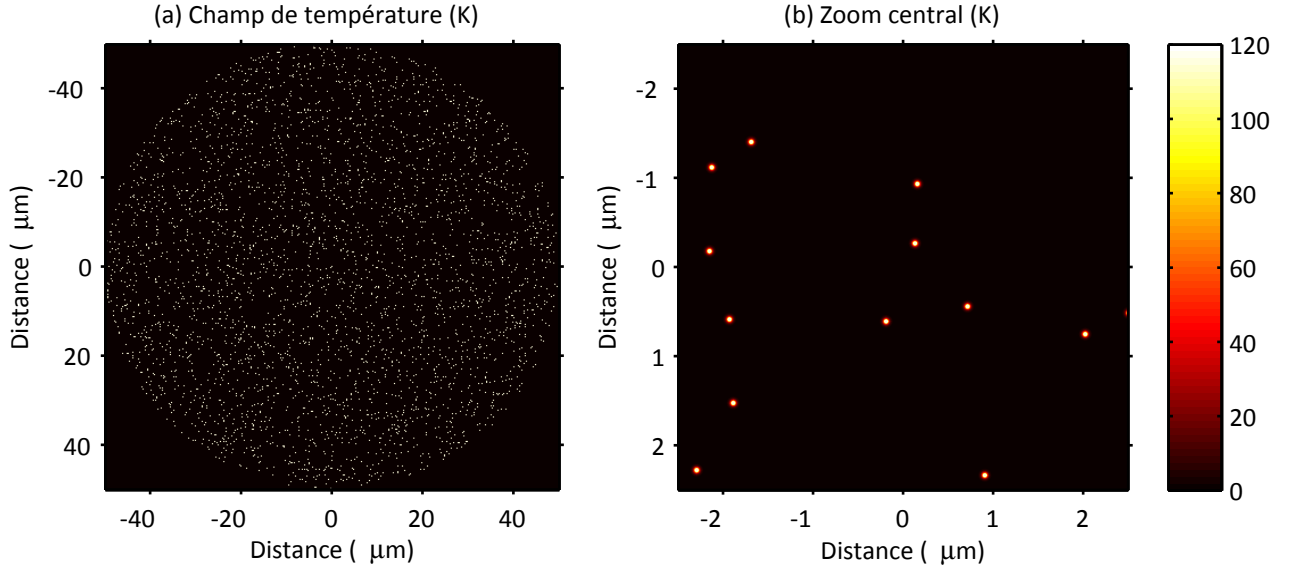


Figure VI.4 – Carte de température réalisée à t_0 , au maximum d'illumination gaussienne, pour une solution de nanosphères d'or de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$ dans une boule de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. Le coefficient d'absorption macroscopique de la solution est $\mu_a = 10 \text{ cm}^{-1}$. La fluence incidente est de $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$ et l'illumination dure $\tau_p = 5 \text{ ns}$. L'image (a) représente la section équatoriale de la boule. La (b) est un zoom central de (a).

par le laser diffusent en effet autour d'elle la chaleur sur une distance bien plus courte que l_1 , de l'ordre de $\sqrt{\chi\tau_p}$, tandis que les contributions photoacoustiques de chaque particule indépendante interfèrent pour donner un signal photoacoustique global identique à celui généré par le continuum (sous les *conditions* édictées précédemment, de linéarité, et $l_1 \ll l_{ac}$).

On montre ici : $l_{smooth} \sim 50 \text{ nm} \ll l_1 \sim 1.5 \text{ }\mu\text{m} \ll l_{ac} = 7.5 \text{ }\mu\text{m}$.

En conséquence la mesure du signal photoacoustique d'une solution de nanoparticules permet de "sentir" des phénomènes thermiques à des échelles nanométriques, alors même que la résolution fournie par les instruments de mesure acoustique se situe aux alentours du μm voire la centaine de μm . On a vu dans le chapitre V que sous forte illumination le coefficient de dilatation thermique β de l'eau ne peut plus être assimilé à une constante thermodynamique indépendante de la température. Dans ce cas de figure la génération photoacoustique par les nanoparticules devient non-linéaire, brisant ainsi la première condition d'équivalence avec le continuum d'absorption.

VI.2 Collection de nanosphères d'or et résultats expérimentaux

La section précédente a permis de montrer qu'une solution de nanoparticules dans des conditions usuelles d'éclairement (durée d'impulsion nanoseconde) n'est photoacoustiquement pas discernable d'un continuum d'absorption à absorption macroscopique équivalente, à moins que les très fortes hausses locales de température dans le voisinage des absorbeurs n'entraînent des non-linéarités thermoélastiques.

L'objectif ici est donc d'étudier le comportement de la solution de nanosphères d'or soumise à une illumination laser, sur une grande plage de fluences incidentes et pour différentes températures d'équilibre T_0 du milieu. À partir des résultats obtenus dans le chapitre V, décrivant le comportement d'une nanosphère unique et donnant des lois comportementales lors de la génération photoacoustique, on se propose de confirmer expérimentalement ces prédictions, notamment la non-linéarité du signal photoacoustique émis.

VI.2.1 De la nanosphère unique à la collection

On considère une collection de nanosphères d'or identiques en solution dans l'eau. Le milieu aqueux solvant est considéré comme transparent, au vu de sa faible absorption comparée à celle des nanoparticules à leur résonance plasmon-polariton. Dans la précédente section on a donné la formule de pression photoacoustique émise par une telle solution illuminée par une impulsion nanoseconde (Eq. (VI.6)), dans laquelle le signal peut avoir des origines non-linéaires. On considère également que la solution contient suffisamment de nanosphères d'or pour que la condition : $l_1 \ll l_{ac}$, soit respectée. On peut ainsi reformuler le signal de pression

obtenu :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{\mu_a}{\sigma_a} \iiint_{\mathbf{r}' \in \Omega_1} p_{ns} \left(t - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s} \right) d^3 \mathbf{r}' \quad (\text{VI.12a})$$

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{\mu_a}{\sigma_a} \iiint_{\mathbf{r}' \in \Omega_1} \frac{R_s}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} p_{\text{surf}} \left(t - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s} \right) d^3 \mathbf{r}' \quad (\text{VI.12b})$$

$$p(\mathbf{r}, t) = 4\pi R_s \frac{\mu_a}{\sigma_a} \int_{t \in \mathbb{R}_+} \left[\iiint_{\mathbf{r}' \in \Omega_1} \frac{1}{4\pi \|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \delta \left(t' - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s} \right) d^3 \mathbf{r}' \right] p_{\text{surf}}(t - t') dt' \quad (\text{VI.12c})$$

où la fonction p_{ns} représente le signal de pression obtenu par l'illumination d'une nanosphère d'or. p_{ns} n'a pas nécessairement de formulation analytique ; le signal peut ainsi être obtenu par simulation numérique (voir chapitre V). La fonction p_{surf} correspond à ce même signal de pression généré par une nanosphère et obtenu en champ lointain, mais d'amplitude ramenée sur la surface de la nanosphère (de rayon R_s).

La formule (VI.12) peut s'interpréter comme un filtrage, par la distribution spatiale d'absorption, du signal de pression généré par la nanosphère unique. Les signaux venant de l'ensemble du domaine interfèrent destructivement pour partie : ainsi l'amplitude du signal total généré par la solution de nanoparticules est bien inférieure à la combinaison des amplitudes de chaque absorbeur. De même sa forme et donc son contenu fréquentiel sont grandement affectés.

Illustrons cette propriété par un exemple : le domaine Ω_1 est alors une boule uniformément absorbante de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. L'intégrale triple entre crochets dans l'équation (VI.12c) peut alors être calculée analytiquement simplement, ce qui donne :

$$H(\mathbf{r}, t') = \iiint_{\mathbf{r}' \in \Omega_1} \frac{1}{4\pi \|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \delta \left(t' - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s} \right) d^3 \mathbf{r}'$$

$$H(\mathbf{r}, t') = \frac{c_s}{4\|\mathbf{r}\|} \left(\frac{L_1^2}{4} - (\|\mathbf{r}\| - ct')^2 \right) \quad (\text{VI.13})$$

On obtient alors au final la pression photoacoustique émise par la boule Ω_1 en $r > R_s$:

$$p(\mathbf{r}, t) = \pi c_s \frac{R_s}{\|\mathbf{r}\|} \frac{\mu_a}{\sigma_a} \int_{t \in \mathbb{R}_+} \left(\frac{L_1^2}{4} - (\|\mathbf{r}\| - ct')^2 \right) p_{\text{surf}}(t - t') dt' \quad (\text{VI.14})$$

$$p(\mathbf{r}, t) = 4\pi R_s \frac{\mu_a}{\sigma_a} H(\mathbf{r}, t) * p_{\text{surf}}(t) \quad (\text{VI.15})$$

On a vu dans le chapitre I qu'un volume absorbant Ω_1 de cette dimension illuminé par une impulsion laser nanoseconde générerait une onde photoacoustique en régime de confinement thermique et de contrainte ; il en résulte que le signal photoacoustique émis est donné par l'équation d'onde (I.15a). Dans le cas de la boule uniformément absorbante étudiée dans le premier chapitre, il est alors à noter que le signal photoacoustique généré (Eq. (I.23)) est équivalent, à une dérivation temporelle près, à $H(\mathbf{r}, t)$. Ce résultat est logique si on considère les sources thermiques dans le problème photoacoustique. En confinement thermique les sources acoustiques varient comme la dérivée temporelle de la puissance déposée (Eq. (I.19)). En ajoutant la condition de confinement de contrainte la puissance déposée est

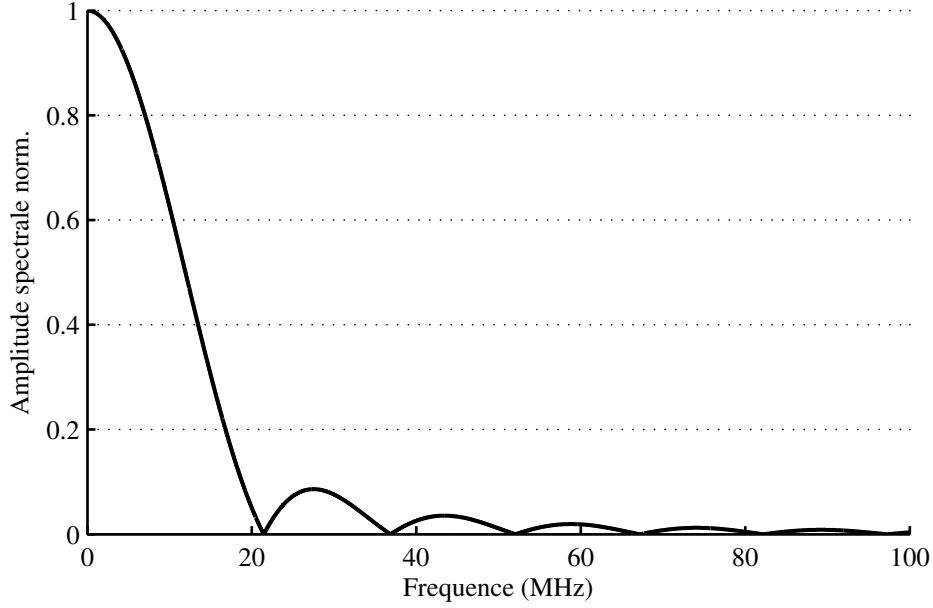


Figure VI.5 – Amplitude du filtre fréquentiel $\tilde{H}(\mathbf{r}, \hat{q})$ associé à une distribution spatiale dans une boule de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. Le milieu est de l'eau : $c_s = 1500 \text{ m.s}^{-2}$.

assimilable à une impulsion dirac en temporel avec une fonction de la variable d'espace en facteur ($\frac{\partial}{\partial t} P_V(\mathbf{r}, t) = E_V(\mathbf{r}) \frac{\partial}{\partial t} \delta(t)$), d'où l'analogie avec $H(\mathbf{r}, t)$.

Dans le domaine fréquentiel, le filtre est donné par la transformée de Fourier de $H(\mathbf{r}, t)$:

$$\tilde{H}(\mathbf{r}, \hat{q}) = \frac{L_1^3}{8\|\mathbf{r}\|} e^{-i\hat{q} \frac{2\|\mathbf{r}\|}{L_1}} \left(\frac{\sin(\hat{q})}{\hat{q}^3} - \frac{\cos(\hat{q})}{\hat{q}^2} \right) \quad (\text{VI.16})$$

où $\hat{q} = \frac{\pi \nu L_1}{c_s}$. La figure VI.5 montre la forme de ce filtre dans le domaine spectral.

Ce filtrage a alors des conséquences sur le signal photoacoustique. Dans le chapitre V on a développé une approche prédictive des phénomènes de non-linéarité thermique issus des fortes hausses de température locale autour d'une nanosphère d'or. La figure V.21 montre alors les spectres fréquentiels des signaux photoacoustiques émis à différentes fluences incidentes par une unique nanosphère d'or de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$, pour une impulsion laser de durée $\tau_p = 5 \text{ ns}$, et une température d'équilibre $T_0 = 20^\circ\text{C}$. A partir des spectres illustrés sur cette première figure et de la formule (VI.16) de filtrage on obtient les spectres en fréquence des signaux photoacoustiques émis par le domaine Ω_1 contenant la solution de nanosphères d'or (Fig. VI.6). On observe qu'à ces différentes fluences (les mêmes que celles paramétrées pour la figure V.21) le gain en amplitude du fait de la non-linéarité thermique a chuté. Le spectre de la nanosphère unique avait montré que le signal photoacoustique lors d'une illumination nanoseconde possédait une fréquence centrale aux alentours de 75 MHz à très basse fluence (régime linéaire). On avait montré par ailleurs que plus les fréquences étudiées sont élevées plus le poids de la contribution non-linéaire au spectre est importante. Nous pouvons en déduire que le filtrage par la boule Ω_1 , entraînant un écrasement du contenu haute fréquence du signal issu de la nanosphère unique, déprécie grandement la détection des phénomènes non-linéaires thermoélastiques.

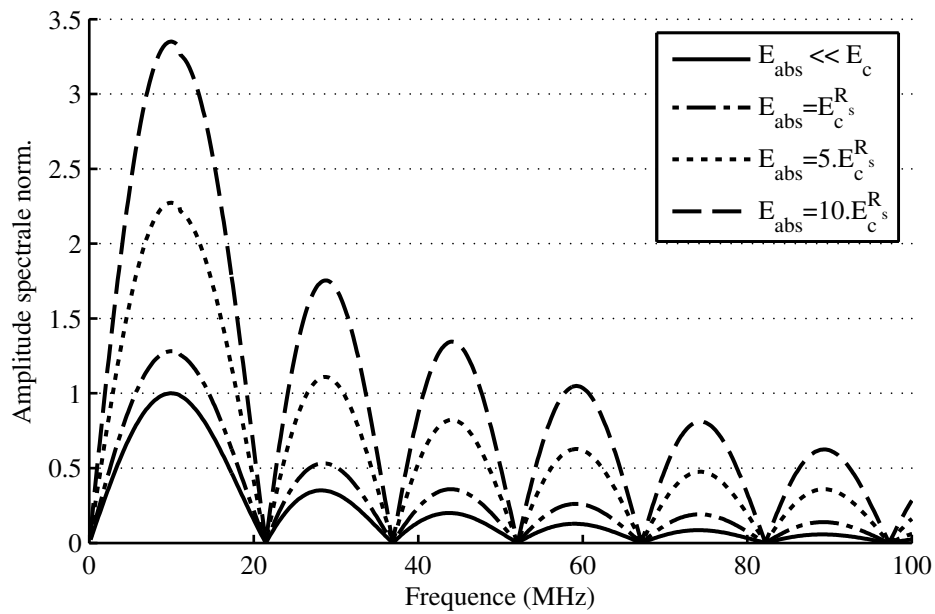


Figure VI.6 – Spectre fréquentiel associé à l'émission d'une solution de nanosphères d'or. Pour l'obtenir le spectre associé à l'émission d'une unique nanosphère a été filtré par la distribution spatiale d'absorption. Ici la répartition est celle d'une boule de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. Les nanosphères d'or sont de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$, elles sont illuminées par une impulsion laser de durée $\tau_p = 5 \text{ ns}$ à quatre fluences différentes, et la température du milieu est $T_0 = 20^\circ\text{C}$. Les données spectrales pour la nanosphère unique viennent des simulations numériques dans le chapitre V (voir figure V.21).

Dans l'exemple donné ici, on a traité du cas d'un volume d'absorption idéal. Cette boule homogène de taille $L_1 = 100 \mu\text{m}$ se prête cependant bien à la modélisation de petits volumes absorbants plus complexes rencontrés en imagerie photoacoustique. On remarque sur la figure VI.6 que la fréquence centrale d'une telle distribution se situe aux alentours de 10 MHz, ce qui correspond aux bandes de fréquence usuellement utilisées pour les barrettes d'imagerie échographique, aussi employées en photoacoustique. Ce dernier point importe tout particulièrement lors de la détection du signal photoacoustique généré par la solution de nanosphères d'or. Deux phénomènes concourent en effet à son affaiblissement, le filtrage temporel par le volume absorbant et le filtrage par la bande passante de la sonde.

VI.2.2 Confirmations expérimentales

Afin d'observer les manifestations sur le signal photoacoustique des phénomènes de non-linéarité d'origine thermoélastique, et d'évaluer les prédictions théoriques énoncées dans le chapitre V et au début de ce chapitre, une série d'expériences a été menée.

Expériences préliminaires

Le premier montage expérimental élaboré tente de démontrer la dépendance non-linéaire en fonction de la fluence incidente du signal photoacoustique émis par des nanosphères d'or. Les particules utilisées sont des nanosphères du commerce (EM.GC10.OD1, BBI Solutions, UK) sans traitement de surface et de rayon $R_s = 5 \text{ nm}$, en solution dans l'eau. Ces particules absorbent la lumière à la longueur d'onde $\lambda = 532 \text{ nm}$. A cette longueur d'onde la densité optique de la solution de base est : $\text{OD} = 1 \text{ cm}^{-1}$. Afin de comparer le comportement de ces particules, un absorbeur de référence a été utilisé : de l'encre de chine (Encre de Chine Scribtor, Pelikan, Germany). La solution d'encre de chine a été diluée de telle sorte que l'absorption macroscopique soit identique à celle de la solution de nanosphères d'or.

Le montage expérimental pour ces manipulations utilise le laser décrit dans le chapitre IV. La résonance plasmon-polariton des nanoparticules considérées se situant aux alentours de $\lambda = 532 \text{ nm}$, le dispositif OPO (voir chapitre IV) permettant une accordabilité du laser dans la gamme $[650 - 950 \text{ nm}]$ n'a pas été utilisé. Le faisceau employé est donc directement issu de la sortie du cristal doubleur de fréquence, par l'ajout d'un miroir défecteur avant l'entrée de la cavité OPO. Le faisceau laser de sortie est alors légèrement divergent et est collimaté par une lentille convergente de grande focale, puis, afin de produire un faisceau homogénéisé pour l'illumination des échantillons, un réseau de micro-lentilles est utilisé. Le montage optique est ainsi similaire à celui décrit dans le chapitre IV.

Après le passage par le réseau on a rajouté une lame de verre prélevant une partie du faisceau vers une tête de mesure thermique (3A-P-SH-V1, Ophir Optronics, Jérusalem, Israël). Cette tête permet de mesurer la puissance du faisceau laser incident en temps réel pendant les manipulations. Préalablement à celles-ci une calibration de la mesure du faisceau a été effectuée en remplaçant le dispositif comprenant les échantillons et la sonde, par une autre tête thermique (30A-P-SH-V1, Ophir Optronics) ; ainsi, la mesure de puissance du faisceau permet de remonter à la fluence incidente sur les échantillons. La sonde échographique employée

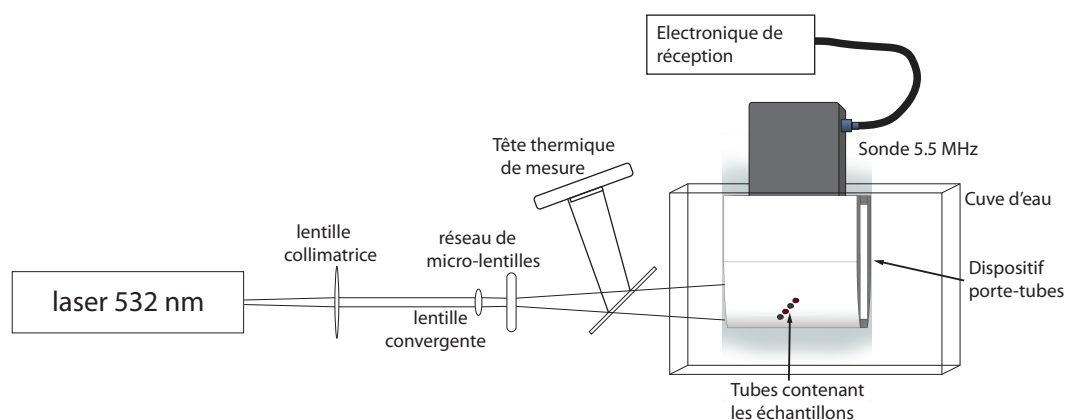


Figure VI.7 – Schéma du montage expérimental utilisé pour mettre en évidence le comportement non-linéaire des nanoparticules. Le porte-tube comporte 4 tubes de polycarbonate remplis de la solution d'encre noire pour deux d'entre eux et de la solution de nanosphères d'or, d'absorption macroscopique équivalente à 532 nm, pour les deux autres. La sonde d'imagerie utilisée est montée de telle sorte que le dispositif sonde + porte-tubes est fixe.

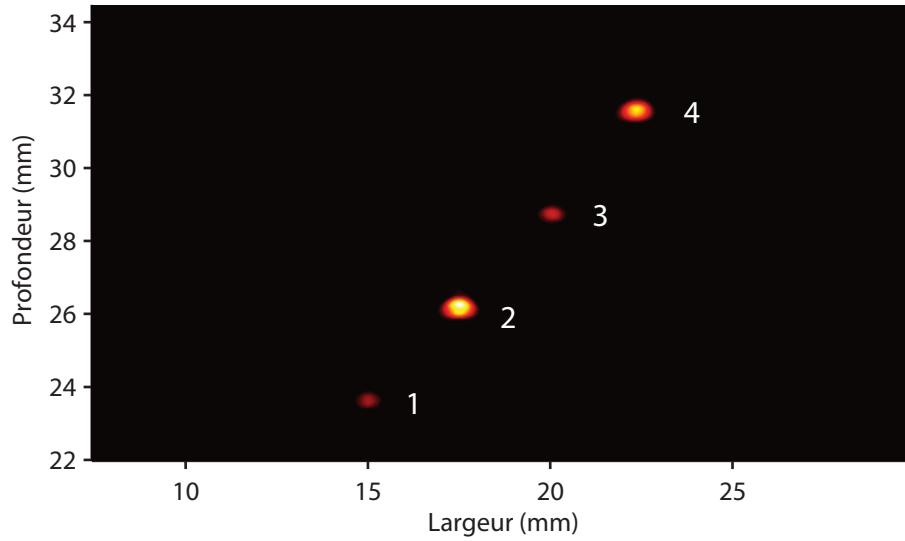


Figure VI.8 – Image photoacoustique reconstruite par beamforming et obtenue par la barrette d'imagerie, en illuminant les 4 tubes : 1 et 3 sont remplis de la solution de nanoparticules, 2 et 4 de la solution d'encre de Chine. La fluence incidente dans ce cas a été de $\Phi \sim 12 \text{ mJ.cm}^{-2}$.

est une barrette de 128 éléments piézoélectriques, de pitch 0.30 mm, de fréquence centrale $f_c = 5.5 \text{ MHz}$ et de bande passante à -6 dB [3.3 – 7.8 MHz]. Les éléments sont focalisés en élévation à 30 mm. La sonde est connectée sur la même électronique de réception que celle décrite dans le chapitre IV.

Afin d'être reproductible, l'expérience a nécessité un montage précis des éléments les uns par rapport aux autres. Dans ce but un dispositif porte-tube a été conçu et imprimé (Imprimante 3D Markerbots, Markerbots Industries, Brooklyn, USA) afin de satisfaire nos contraintes expérimentales. Ce dispositif permet le maintien de tubes (jusqu'à 5) perpendiculairement au plan d'imagerie de la sonde au moyen d'orifices traversant, de diamètre 1 mm, dont la disposition en étage permet à la fois l'illumination par le laser et la détection photoacoustique. Le schéma global du montage (voir figure VI.7) montre ce dispositif : celui-ci permet de fixer la sonde échographique au porte-tube afin de s'affranchir des imprécisions de placement des échantillons dans le plan d'imagerie.

Les tubes utilisés lors de cette série d'expériences pour contenir les solutions absorbantes à analyser, sont en polycarbonate (CTPC288-360-5, Paradigm Optics, USA). Leur diamètre interne est $ID = 288 \mu\text{m}$ et leur diamètre externe $OD = 360 \mu\text{m}$.

L'expérience consiste en l'illumination d'un ensemble de quatre tubes contenant les deux solutions à analyser. La fluence incidente varie de 0 mJ.cm^{-2} (limite de fonctionnement de la cavité laser) à $\Phi_{max} \sim 14 \text{ mJ.cm}^{-2}$ et pour chaque point de fluence le signal est moyenné au terme de 100 acquisitions. Les signaux acoustiques obtenus par la barrette d'imagerie sont ensuite traités par un algorithme standard de formation d'image acoustique (beamforming) : les signaux des 128 éléments se voient appliqués une loi de retard afin de reconstruire l'image bidimensionnelle de l'amplitude photoacoustique générée en tout point du plan d'imagerie.

La figure VI.8 montre l'image reconstruite pour une fluence incidente $\Phi \sim 12 \text{ mJ.cm}^{-2}$. On peut y voir les tubes correspondant à la solution d'encre de Chine : ceux dont l'intensité est la plus élevée, les tubes 2 et 4 ; ainsi que les signaux photoacoustiques émis par les tubes remplis de la solution de nanosphères d'or : tube 1 et 3. On peut déjà remarquer qu'à absorption macroscopique équivalente pour les deux solutions ($OD \ 1$), et pour une fluence sensiblement identique pour tous les tubes (la disposition des tubes en étage voit la fluence varier entre les tubes extrêmes de moins de 10%), la solution d'encre de Chine génère des signaux plus intenses.

Pour chaque jeu de données associé à une valeur de fluence, on reconstruit par beamforming l'image photoacoustique correspondante. Cette image fait apparaître l'amplitude photoacoustique générée par les solutions dans les 4 tubes (la figure VI.8 est un exemple à 12 mJ.cm^{-2}). Afin de quantifier cette génération on procède à un moyennage spatial dans une fenêtre de $(1 \times 1 \text{ mm})$ centrée sur chaque tube. On nomme alors amplitude photoacoustique du tube X le résultat obtenu par ce moyennage spatial autour du tube X.

Pour la solution de nanosphères d'or, la figure (VI.9) illustre la dépendance en fonction de la fluence de l'amplitude photoacoustique du tube 1 (à un facteur de normalisation près les deux tubes 1 et 3 donnent bien la même courbe d'évolution). On peut observer que l'amplitude photoacoustique évolue linéairement en fonction de la fluence incidente sur les tubes. On a pu en effet ajuster les données avec une loi linéaire de coefficient de corrélation $R^2 = 94.9 \%$.

La figure VI.10 montre l'amplitude photoacoustique du tube 2 contenant l'encre noire (comme précédemment les amplitudes des tubes 2 et 4 sont identiques à un facteur de normalisation près). A l'inverse de ce qui était attendu, c'est donc la solution d'encre noire qui varie non-linéairement en fonction de la fluence incidente. L'évolution des données expérimentales est bien modélisée par une loi polynomiale d'ordre 2, comme illustré par l'ajustement indiqué sur cette même figure.

Discussion de ces expériences

Ces résultats obtenus ne sont donc pas ceux attendus à l'origine, lorsque cette première série d'expériences a été conçue. Lors de la réalisation de ces expériences, l'ensemble des prédictions théoriques issues des simulations numériques (voir chapitre V) n'était alors pas encore finalisé. Le choix de la taille des nanoparticules (diamètre 10 nm) résultait d'une intuition qui s'est trouvée contredite par les prédictions théoriques exposées dans le chapitre précédent : nous pensions initialement qu'une petite taille favoriserait les effets non-linéaires thermoélastiques, par rapport à une taille plus élevée. Nous pensions que comme pour le modèle de l'absorbeur ponctuel, les variations de température dans l'espace et le temps étaient alors potentiellement plus brutales dans une coque d'eau de rayon plus faible, l'emportant sur la perte de section efficace d'absorption par diminution de la taille.

A l'issue du travail de modélisation numérique de la génération photoacoustique par une nanosphère d'or unique (chapitre V), nous avons montré à l'inverse que la taille maximisant le poids des contributions non-linéaires, à une fluence donnée, et pour une température ambiante ($T_0 \sim 20^\circ\text{C}$), se situe aux alentours de $R_s = 40 \text{ nm}$ et plus grossièrement dans la gamme de

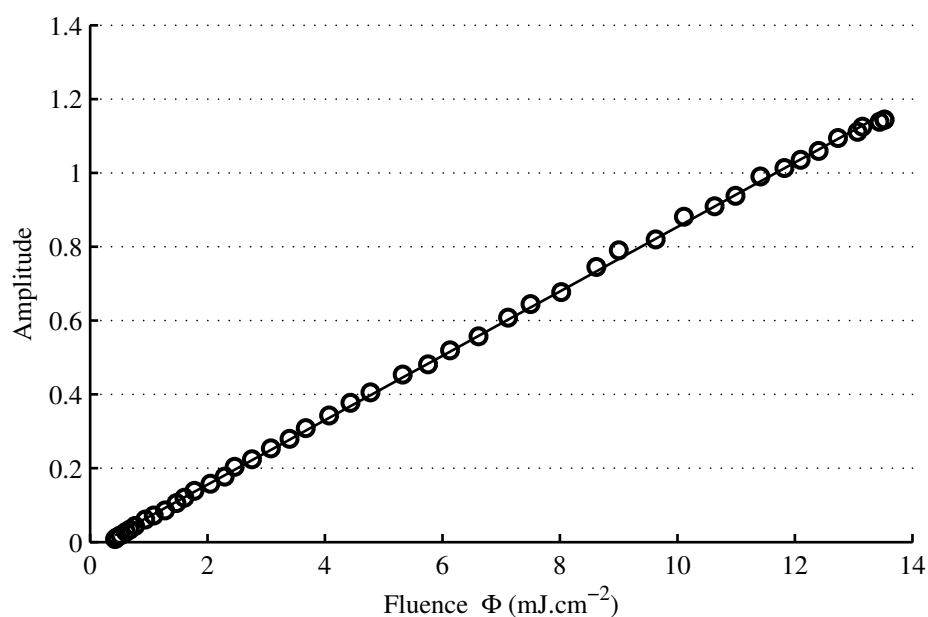


Figure VI.9 – Amplitude du signal photoacoustique émis par la solution de nanosphère d'or ($R_s = 10$ nm) en fonction de la fluence incidente. Les points correspondent aux valeurs déterminées par l'expérience. La courbe en trait plein représente un ajustement linéaire des données de $R^2 = 94.9$ %.

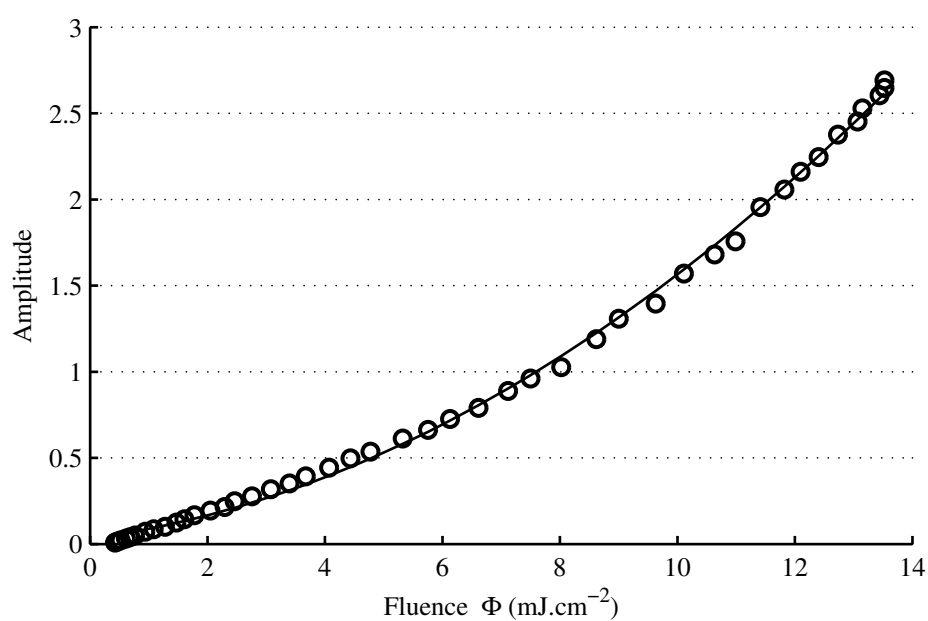


Figure VI.10 – Amplitude du signal photoacoustique émis par la solution d'encre de Chine en fonction de la fluence incidente. Les points correspondent aux valeurs déterminées par l'expérience. La courbe en trait plein représente un ajustement par un polynôme d'ordre 2 des données.

rayons [20 – 60 nm] (voir Table V.2). Sur cette table, on peut voir que la fluence critique Φ_c des nanosphères de rayon 10 nm, à partir de laquelle les effets non-linéaires sont censés devenir significatifs, est de l'ordre de 30 mJ.cm^{-2} . Ceci laisse présager, par extrapolation de l'évolution de cette fluence critique pour les très petits rayons, un seuil encore plus élevé dans le cas de nanosphères d'or de rayon $R_s = 5 \text{ nm}$ telles que celles employées dans les expériences présentées ici. Les conditions pour mettre en évidence le phénomène de non-linéarité thermoélastique des nanoparticules d'or étaient dès lors d'autant moins favorables.

Un autre résultat de ces expériences, plus contre-intuitif, mérite également d'être souligné. Dans ce dispositif, lors de son élaboration, l'encre de Chine avait préalablement été pensée comme solution témoin à comportement *linéaire*. D'usage pratique, du fait de la très forte absorption de la solution mère, et de sa facilité d'obtention à faible coût, cette solution devait représenter le comportement linéaire usuel d'une solution d'absorption homogène. Or il s'avère que cette solution présente une évolution non-linéaire de l'amplitude photoacoustique en fonction de la fluence incidente. Cette évolution est de plus quadratique, sans rupture de pente brutale, contrairement à ce qu'ont pu remarquer les auteurs étudiant la génération photoacoustique par la cavitation autour de micro-particules [Lin and Kelly, 1998]. La répétition d'expériences sur des tubes d'encre de Chine seuls, montre une relative uniformité des résultats : l'amplitude photoacoustique reste proche de la valeur moyennée affichée sur la figure VI.10. Ce caractère déterministe est à l'opposé du processus stochastique de cavitation autour de microparticules [Lin and Kelly, 1998] [Egerv et al., 2009]. On peut alors supposer que le phénomène non-linéaire dans la solution d'encre de Chine semble d'origine thermoélastique, avec un mécanisme similaire à celui décrit dans les chapitres précédents.

Ce comportement pourrait s'expliquer par la structure microscopique de l'encre noire. Madsen et al. [1992] étudient les propriétés optiques en lien avec la composition structurale de l'encre de Chine. Dans cette publication des images de microscopie électronique permettent de visualiser la composition de l'encre en particules de carbone. Ces particules, dont la taille varie entre $0.1 \mu\text{m}$ et $1 \mu\text{m}$, sont responsables de l'absorption macroscopique de l'encre de Chine. De plus, les auteurs remarquent que les plus petites particules, également les plus nombreuses quantitativement, sont de forme relativement sphérique. A l'aide d'un calculateur basé sur la théorie de Mie [Prah, 2012], on peut alors déterminer leur section efficace d'absorption en considérant qu'elles sont constituées de carbone amorphe : on trouve alors pour $R_s \sim 50 \text{ nm}$ et $\lambda = 532 \text{ nm}$, $\sigma_a \sim 1 \times 10^{-14} \text{ m}^2$. On a vu dans le chapitre V (Table V.1) qu'une telle absorption correspond à des nanosphères d'or dont le poids des non-linéarité dans la génération photoacoustique est fort (voir les fluences critiques dans la table V.2).

Cette analogie entre particule de carbone et nanosphère d'or permet d'expliquer ce comportement fortement non-linéaire de la solution d'encre de Chine sous illumination observé sur la figure VI.10. Il convient cependant de souligner que cette solution est complexe, avec une dispersion des tailles des particules très importante, sur plusieurs ordres de grandeur : de quelques dizaines de nanomètres à quelques micromètres, ce qui oblige à considérer avec prudence ce résultat. De plus, Madsen et al. [1992] utilisent d'autres marques commerciales d'encre de Chine (Faber-Castell, USA ; ainsi qu'une autre dont le fabricant ne semble plus exister). Même si l'encre de Chine est à la base constituée d'une dispersion de particules de noir de carbone, on ne peut malgré tout conclure quant à la composition précise (fraction de

particules de carbone et dispersion) de notre encre Pelikan. Après échange avec les services clients de l'entreprise Pelikan, la documentation technique accompagnant le produit le décrit succinctement comme une solution aqueuse de noir de carbone et de résine naturelle contenant en très faible proportion (inférieure à 1% en masse) des composés phénols et de l'ammoniac.

Finalement, cette première série d'expériences préliminaires a tout de même mis en évidence un phénomène de non-linéarité thermoélastique, mais uniquement dans la solution d'encre de Chine. Les signaux photoacoustiques générés par la solution de nanosphères d'or ont montré, eux, un comportement strictement linéaire en fonction de la fluence incidente sur le tube. Au regard des prédictions avancées (postérieurement à ces manipulations) dans le chapitre précédent, ce résultat sur les nanoparticules s'explique assez naturellement :

1. Taille des nanosphères. Comme expliqué plus haut, la relative petite taille des nanosphères d'or est responsable d'une section efficace d'absorption faible. Pour des très petites tailles de particules, la section efficace d'absorption croît à peu près comme le volume de la particule. On peut voir sur la table V.2 qu'une particule de rayon $R_s = 10$ nm, deux fois plus grande que la taille utilisée dans ces expériences, possède déjà une fluence critique de $\Phi_c \sim 30$ mJ.cm⁻², ce qui est bien au-dessus des seuils atteints au cours de nos expériences.
2. Dimension des tubes de polycarbonate. Dans ces expériences les tubes ont un diamètre interne de $ID \sim 300$ μ m. Cette forme de conteneur pour la solution produit un filtrage des signaux comme vu précédemment pour la boule. La figure VI.11 montre la fonction de filtre $\tilde{H}(\mathbf{r}, \nu)$ issue de la distribution cylindrique (tube de diamètre 300 μ m). L'expression analytique de cette fonction, non donnée ici, est tirée de Diebold [2009]. Le premier zéro est situé aux alentours de 6 MHz, et les hautes fréquences au delà de 20 MHz sont écrasées. Or, on l'a vu dans le chapitre précédent, ce sont les hautes fréquences qui contribuent le plus au phénomène de non-linéarité thermoélastique.
3. Bande-passante de la sonde. On le voit sur cette même figure VI.11, la sonde utilisée n'est pas adaptée spectralement au signal à détecter : sa fréquence centrale $f_c = 5.5$ MHz se situant sur le premier zéro. Une sonde de plus haute fréquence aurait donc été préférable pour rendre détectable l'effet des non-linéarités.

Pour ces multiples raisons, ce montage expérimental s'est avéré inadapté à la mise en évidence des non-linéarités du signal photoacoustique émis par une solution de nanosphères d'or : un autre dispositif expérimental a alors été envisagé et mis en oeuvre lors d'une seconde série d'expériences.

Expériences à haute fréquence

Le montage de microscopie photoacoustique développé par Olivier Simandoux, étudiant en thèse dans l'équipe, s'est avéré plus adapté à l'observation des non-linéarités photoacoustiques. Les expériences qui suivent ont été réalisées principalement par Olivier Simandoux à partir des prédictions issues du chapitre précédent.

Un microscope photoacoustique à résolution acoustique a été utilisé pour détecter les signaux émanant de tubes remplies de solutions absorbantes à analyser. Le montage expérimental est

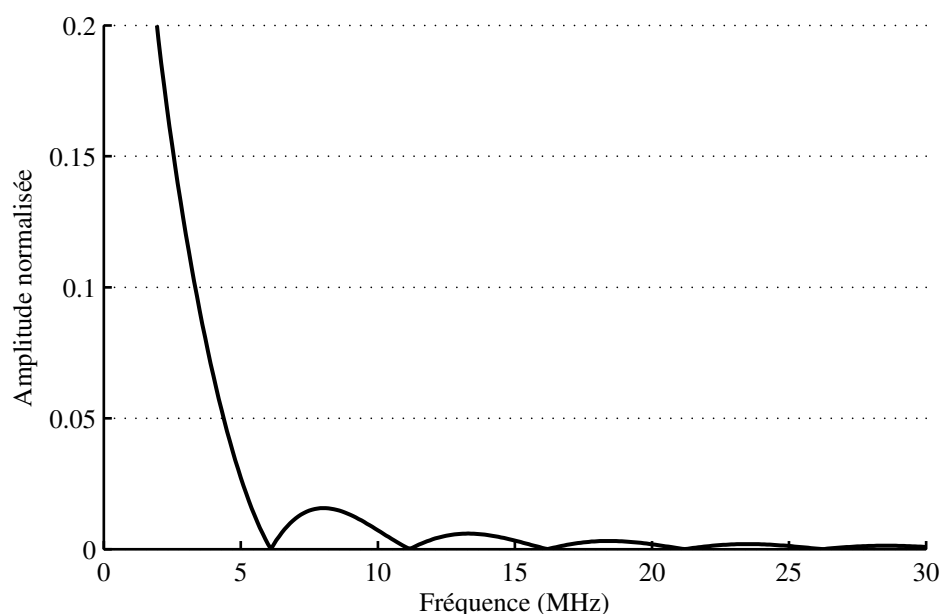


Figure VI.11 – Représentation de la fonction de filtrage $\tilde{H}(\mathbf{r}, \nu)$ dans le cas du tube de diamètre $L_1 = 300 \mu\text{m}$. L'amplitude est normalisée par la valeur à l'origine (elle vaut 1 pour $F = 0$ MHz). Le milieu est de l'eau : $c_s = 1500 \text{ m.s}^{-2}$.

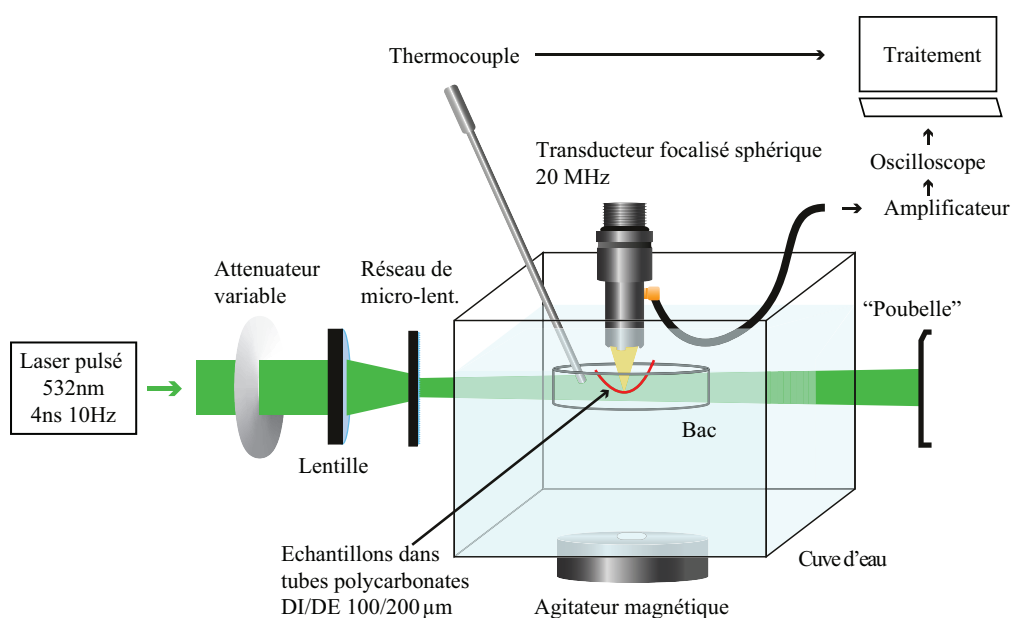


Figure VI.12 – Schéma du montage de microscopie photoacoustique utilisé pour mettre en évidence le phénomène de non-linéarité thermoélastique dans les solutions de nanoparticules d'or.

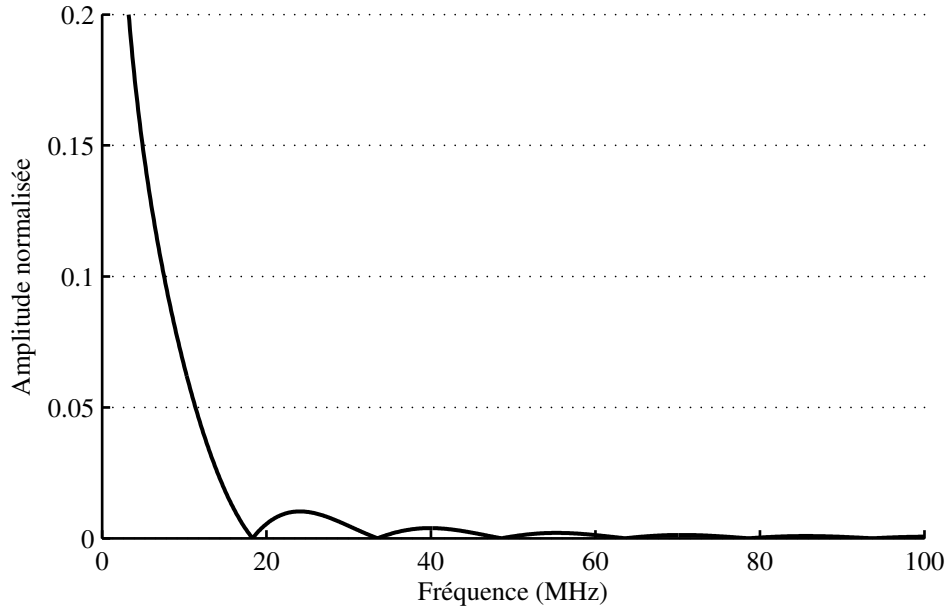


Figure VI.13 – Représentation de la fonction de filtrage $\tilde{H}(\mathbf{r}, \nu)$ dans le cas du tube de diamètre $L_1 = 100 \mu\text{m}$. L'amplitude est normalisée par la valeur à l'origine (elle vaut 1 pour $F = 0$ MHz). Le milieu est de l'eau : $c_s = 1500 \text{ m.s}^{-2}$.

représenté schématiquement sur la figure VI.12. Un laser impulsif nanoseconde (Brillant, Quantel, France), $\lambda = 532 \text{ nm}$, fonctionnant sur le même principe que le laser décrit au chapitre IV, a été utilisé. De la même manière que dans le montage précédent, le faisceau est guidé vers les échantillons à l'aide d'une combinaison de lentilles convergentes, et d'un réseau de micro-lentilles pour l'homogénéisation. Les signaux photoacoustiques sont détectés à l'aide d'un transducteur sphérique focalisé (focale 12.7 mm) de fréquence centrale $f_c = 20.8 \text{ MHz}$ et de bande passante [14.5–27 MHz] (P120-2-R2, Olympus, Japan), couplé avec un amplificateur (DPR500, remote pulser RP-L2, JSR Ultrasonics, USA). Le signal analogique est converti à l'aide d'un oscilloscope (DLM 2024, Yokogawa, Japan).

Les échantillons sont contenus dans des tubes de polycarbonate de diamètre interne $ID = 100 \mu\text{m}$. La figure VI.13 montre la fonction de filtre $\tilde{H}(\mathbf{r}, \nu)$ correspondant à ces tubes. On peut la comparer avec la fonction de filtre des tubes utilisés dans l'expérience précédente, de diamètre trois fois plus gros (Fig. VI.11) : on voit dans le cas présent que le premier zéro est bien à une fréquence 3 fois plus grande, aux alentours de $F = 18 \text{ MHz}$. D'ailleurs la forme générale de cette fonction pour le tube de diamètre $100 \mu\text{m}$ est très similaire à celle donnée en exemple pour la boule de même diamètre en figure VI.5. Notons également que la sonde de fréquence centrale $f_c = 20.8 \text{ MHz}$ a sa bande passante qui en recoupe le premier lobe en fréquence.

Les tubes sont remplis de deux solutions aqueuses. Une solution a été choisie pour faire office de référence linéaire : il s'agit cette fois d'une solution d'encre organique bleue (colorant E133, acidifiant E330, conservateur E202, ScrapCooking, France), modélisable par une répartition d'absorption homogène (voir section précédente). L'autre solution est composée de nanosphères d'or de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$ (HD.GC40.OD10, BBI Solutions, UK). Les solutions injectées dans les tubes ont été diluées de telle sorte que leur absorption macroscopique à

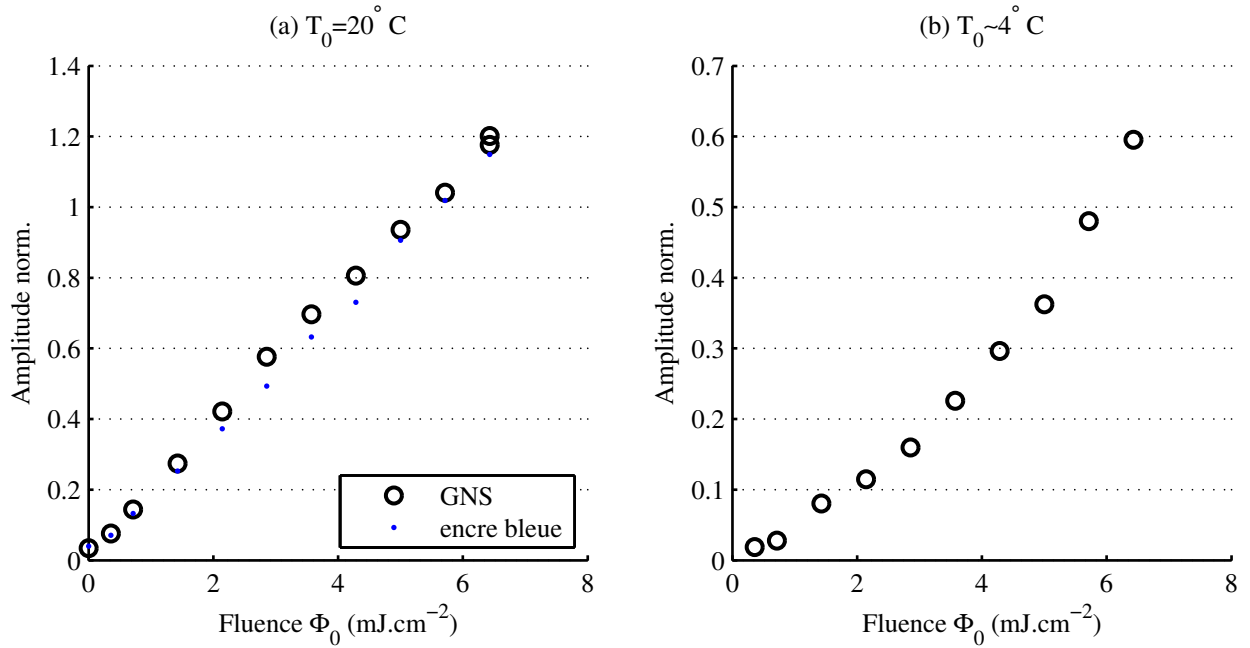


Figure VI.14 – Amplitude des signaux photoacoustiques générés par la solution d'encre organique bleue (points bleus) et la solution de nanosphères d'or (cercles) en fonction de la fluence incidente sur les tubes. La température d'équilibre a été fixée à $T_0 = 20^\circ\text{C}$ (a) puis $T_0 = 4^\circ\text{C}$ (b).

532 nm soit identique, de valeur $OD = 10$.

Pour chaque tube-échantillon, l'amplitude du signal photoacoustique a été étudiée : soit en fonction de la fluence incidente sur le tube et à température d'équilibre T_0 fixée, soit à fluence constante et en faisant varier la température d'équilibre. Les tubes ont été immergés dans une cuve d'eau de grande contenance afin de favoriser le contrôle de la température, celle-ci étant détectée par un thermocouple (type K, RS components, UK). La fluence incidente est contrôlée par un atténuateur variable intégré au laser. Pour chaque position de l'atténuateur, les valeurs de fluence ont été déduites de calibrations préalables. D'un échantillon à l'autre, la position du tube analysé a alors dû être réajustée par rapport à la focale du transducteur, qui correspond à la région de calibration en fluence ; tout le reste du montage étant fixe. Pour améliorer le rapport signal à bruit, les signaux ont été moyennés 32 fois, puis les signaux numériques moyennés sont transmis de l'oscilloscope à l'ordinateur de commande. Le bruit du système a été estimé à partir de mesures effectuées en bloquant optiquement l'illumination laser (laser en fonctionnement).

Pour deux températures d'équilibre $T_0 = 4^\circ\text{C}$ et $T_0 = 20^\circ\text{C}$, les manipulations ont été réalisées sur une gamme de fluence allant de 0 à environ 7 mJ.cm^{-2} . Pour la température de 4°C , de l'eau préalablement refroidie dans un congélateur a été utilisée. Les expériences à 20°C ont quant à elles pu être réalisées à température ambiante. Pour étudier l'évolution du signal photoacoustique en fonction de T_0 de 2 à 20°C , la fluence incidente a été fixée à $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$. L'échantillonnage a dû être réalisé en respectant l'inertie thermique de la cuve, en démarrant avec une eau refroidie à 2°C .

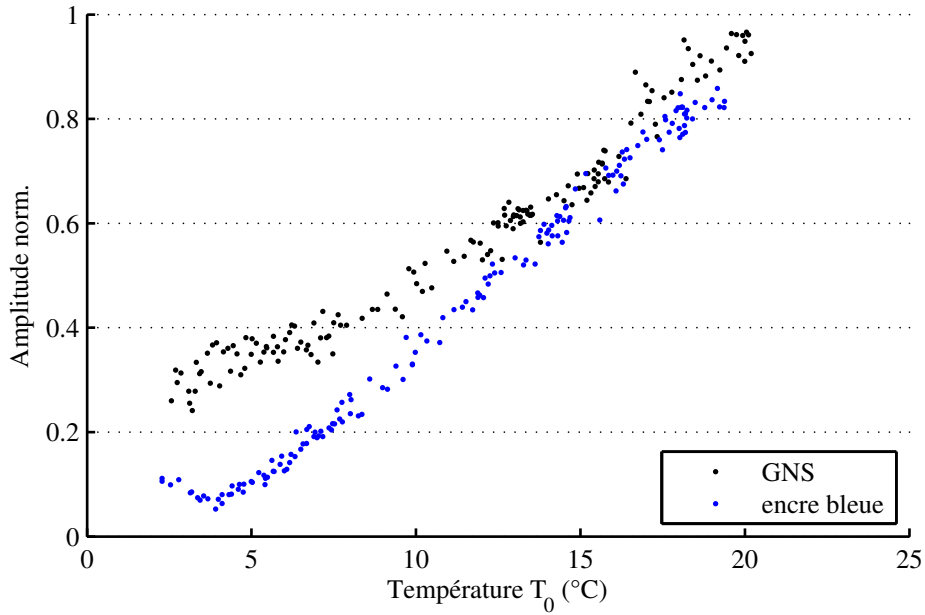


Figure VI.15 – Amplitude des signaux photoacoustiques générés par la solution d'encre organique bleue (points bleus) et la solution de nanosphères d'or (points noirs) en fonction de la température d'équilibre du milieu, pour une fluence incidente fixée à $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$.

La figure VI.14.(a) montre les résultats obtenus à $T_0 = 20^\circ\text{C}$. Aucun comportement non-linéaire du signal photoacoustique en fonction de la fluence n'a pu être détecté, pour la solution d'encre bleue comme pour celle de nanosphères d'or. Les deux jeux de données indiquent une évolution linéaire avec la fluence à cette température. Cependant à $T_0 = 4^\circ\text{C}$ (Fig. VI.14(b)), alors qu'aucun signal détectable au dessus du bruit n'a pu être détecté venant de la solution d'encre bleue, la solution de nanosphères d'or présente quant à elle un signal photoacoustique. De plus, celui-ci évolue clairement de façon non-linéaire avec la fluence.

Le fait qu'aucun effet non-linéaire ne soit détecté à $T_0 = 20^\circ\text{C}$ pour cette solution de nanosphères d'or est vraisemblablement dû à un poids de la contribution linéaire toujours trop important dans cette gamme de fluence et pour la bande passante de la sonde. Sous les mêmes conditions par ailleurs, mais à une température de $T_0 = 4^\circ\text{C}$, où le coefficient de dilatation thermique β de l'eau est proche de 0, l'apparition d'un signal photoacoustique confirme les prédictions avancées dans le chapitre V, où les variations dynamiques de $\beta(T)$ accompagnant la hausse locale de température autour des particules sont assez significatives pour initier une génération photoacoustique. Dans ce cas, c'est le fait que la contribution linéaire soit pratiquement nulle ($\beta_0 \sim 0 \text{ K}^{-1}$), qui fait que la contribution non-linéaire est détectable alors qu'elle ne l'est pas, sous les mêmes conditions de détection, à température ambiante.

Dans cette série d'expériences, l'amplitude du signal photoacoustique généré par les différentes solutions a aussi été explorée en fonction de la température d'équilibre du milieu T_0 . La fluence a dans ce cas été fixée à $\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$. La figure VI.15 présente les résultats obtenus. On peut noter un bon accord de ces résultats expérimentaux avec les prédictions théoriques présentées sur la figure V.23 dans le chapitre précédent. Dans le cas des prédictions théoriques,

on présentait (pour une nanosphère d'or unique) l'amplitude du signal photoacoustique émis en fonction de T_0 en fixant Φ_0 dans une large gamme de fluence. Pour des fluences très faibles le comportement photoacoustique de la nanosphère unique était strictement linéaire, comme l'est la solution d'encre organique bleue dans la présente expérience, ainsi qu'on peut le voir sur la figure VI.15. A fluence élevée l'expérience sur la solution de nanosphères d'or confirme que la dépendance en température du signal photoacoustique est significativement affectée par la chauffe locale dans l'environnement immédiat de la nanoparticule.

VI.3 Conclusion

Le travail présenté dans ce chapitre se plaçait dans le contexte de la discrimination de nanosphères d'or en solution par l'exploitation de leur comportement thermoélastique non-linéaire sous illumination laser. La finalité est alors de développer une nouvelle forme de contraste d'imagerie.

Nous avons d'abord étudié d'un point de vue théorique deux modèles d'absorption optique : le continuum d'absorption et l'absorption discrète. Nous avons établi les conditions qui assurent que les signaux photoacoustiques émanant de ces deux distributions d'absorption sont indiscernables : concentration suffisante des absorbeurs discrets par rapport à la durée d'impulsion laser, et régime de génération linéaire.

L'étude du champ de température transitoire provoqué par l'illumination laser a permis de relier ces modèles théoriques à des solutions usuellement utilisées dans le cadre de l'imagerie avec agents de contraste : la solution de colorant organique pour le continuum d'absorption, et la solution de nanosphères d'or pour l'absorption discrète. Dans des conditions usuelles de concentration, et en régime linéaire de génération photoacoustique, des solutions de même absorption macroscopique émettent des signaux photoacoustiques identiques. Nous montrons également que la solution de colorant a un champ de température homogène sous illumination tandis que la solution de nanoparticules présente une hausse de température spatialement très hétérogène, concentrée autour des absorbeurs.

Ce champ de température localisé autour des nanoparticules sous illumination, s'il est suffisamment élevé, peut provoquer l'apparition de phénomènes non-linéaires thermoélastiques, comme les prédictions du chapitre V le stipulent dans le cas de la nanosphère d'or unique. De ce fait, la condition de linéarité se retrouve brisée, et les signaux photoacoustiques émanant des deux solutions sont alors discernables.

La seconde partie de ce chapitre a alors été consacré à la démonstration expérimentale de ces prédictions théoriques.

A l'issue d'une première série d'expériences préliminaires (réalisées en parallèle du développement théorique), où il s'est avéré qu'une solution d'encre de Chine ne se comportait pas selon le modèle du continuum d'absorption, le comportement non-linéaire d'une solution de nanosphères d'or de rayon $R_s = 5$ nm n'a pu être confirmé. Ces premiers résultats négatifs se sont avérés en accord avec les prédictions théoriques, pour les raisons suivantes : tout d'abord le phénomène de filtrage en fréquence des signaux photoacoustiques par le volume de la solution a un impact majeur sur les résultats. Combiné à la bande passante de la sonde,

ce filtrage a pour effet d'écraser le contenu haute fréquence qui, comme on l'a vu dans le chapitre V, concentre l'essentiel des contributions non-linéaires au signal. De plus l'utilisation de nanosphères d'aussi petite taille renvoie une fluence critique trop élevée par rapport aux seuils accessibles avec notre matériel ($\Phi_c \sim 30 \text{ mJ.cm}^{-2}$).

Un deuxième dispositif expérimental a alors été utilisé. Dans ce cas, les résultats permettent de conclure quant à la discrimination entre une solution de nanosphères d'or et une solution de colorant organique (absorption continue). Ainsi, comme le montrent les figures VI.14(b) et VI.15, les signaux photoacoustiques émis se différencient lorsque la fluence est suffisamment élevée et la température d'équilibre proche de 4°C . La figure VI.14(b) notamment montre une évolution quasi quadratique de l'amplitude photoacoustique générée par la solution de nanosphères d'or en fonction de la fluence incidente. En faisant varier la température d'équilibre T_0 , à fluence suffisamment élevée ($\Phi_0 = 5 \text{ mJ.cm}^{-2}$), la figure VI.15 montre que les comportements des deux solutions diffèrent.

A température ambiante, le phénomène non-linéaire n'a pas pu être détecté dans la solution de nanosphères d'or. Dans ce cas, la fluence incidente n'était probablement pas assez élevée pour voir le poids des non-linéarités thermoélastiques prendre le pas sur la contribution linéaire au signal. Cette limitation dans la gamme de fluence à environ 7 mJ.cm^{-2} est due aux tubes de polycarbonate utilisés. Afin d'optimiser le contenu haute fréquence du signal, la taille des tubes dans ces expériences a été passée à $100 \mu\text{m}$. Or il s'est avéré à l'expérience qu'au delà de la gamme de fluence présentée ici, les nouveaux tubes noircissaient et s'opacifiaient sous l'impact du faisceau laser, affaiblissant en conséquence l'illumination. De ce fait, l'expérimentateur s'est retrouvé contraint de travailler à ces fluences limitées. Il est à noter que dans la table V.2, la fluence critique de la nanosphère de rayon $R_s = 20 \text{ nm}$ à température ambiante ($T_0 = 20^\circ\text{C}$) avait été prédite à environ $\Phi_c = 6.5 \text{ mJ.cm}^{-2}$. La gamme de fluence explorée ici n'était en conséquence a priori pas assez large pour espérer voir ce phénomène à température ambiante.

En conclusion, nous avons pu montrer expérimentalement des résultats en accord avec notre modèle numérique et les prédictions en découlant. En nous basant sur une détection suffisamment haute en fréquence, nous avons pu discriminer le signal non-linéaire issu de la solution de nanosphères d'or. Ce résultat établit les prémisses d'une nouvelle forme de détection de nanoparticules d'or en solution dans un milieu absorbant linéairement. Cependant pour que la démonstration soit complète, il reste encore à montrer à température ambiante le comportement thermoélastique non-linéaire des nanoparticules. D'autres expériences utilisant notamment un matériau plus résistant aux hautes fluences, en cours au moment de la finalisation de ce manuscrit, devraient permettre de vérifier nos prédictions théoriques et d'illustrer l'intérêt d'une discrimination non-linéaire dans le cadre de l'imagerie sélective d'agents de contraste photoacoustiques.

Conclusion

CE travail de thèse a été effectué au sein de l'équipe Photoacoustique de l'Institut Langevin. Il reprenait notamment les recherches entamées sur le guidage photoacoustique de la thérapie ultrasonore. Puis dans le contexte de l'imagerie photoacoustique par agents de contraste, les travaux se sont orientés sur l'exploration et l'étude des mécanismes physiques de génération photoacoustique par des nanoparticules d'or. A partir de simulations numériques sur des nanosphères, nous nous sommes en particulier penchés sur l'incidence de phénomènes non-linéaires thermoélastiques sur le signal photoacoustique émis.

Dans le chapitre 4, nous avons démontré expérimentalement, sur un échantillon *in vitro* de blanc de dinde, qu'une sonde unique dédiée à l'imagerie photoacoustique et à la thérapie ultrasonore permettait d'imager les tissus biologiques, d'en exalter photoacoustiquement la cible à traiter et de guider la thérapie HIFU sur cette cible. Un montage optique comprenant un laser impulsif a permis l'illumination de l'échantillon et la génération de signaux photoacoustiques. L'image reconstruite a permis de localiser la cible et de focaliser précisément l'émission ultrasonore sur la zone à traiter ; la même sonde, fixe dans le montage, était utilisée pour la réception et l'émission.

Dans le chapitre 5, nous avons exploré par simulation numérique les mécanismes thermoélastiques de génération photoacoustique par une nanosphère d'or unique. En prenant en compte la taille finie des particules, nous avons quantifié la contribution au signal émis, de l'or d'une part et de l'eau environnant la particule d'autre part. Selon la durée d'impulsion laser illuminant la nanosphère, le poids de la contribution de l'une ou l'autre varie. Nous avons ainsi démontré que pour des durées d'impulsion de l'ordre de la picoseconde le signal émanait principalement de la nanosphère d'or elle-même. Pour des durées d'impulsion de l'ordre de la nanoseconde, c'est par contre la contribution de l'eau environnant la sphère qui prédomine. Ces résultats en régime nanoseconde sont en accord avec les résultats expérimentaux obtenus par [Chen et al. \[2012\]](#). Notre modèle fournit cependant une information supplémentaire de dépendance du poids des contributions en fonction du paramètre de durée d'illumination. Ainsi une loi phénoménologique a pu être établie afin de fournir une estimation de la taille caractéristique de la coque d'eau entourant la particule et contribuant au signal. Nous avons établi que cette taille dépend principalement de la durée d'émission et que cette dépendance est analogue à une loi de diffusion. Nous avons également montré que le rayon des nanosphères influait peu sur la dimension de cette coque d'eau émettrice. Ce résultat invalide par ailleurs le modèle simplifié utilisé dans [Chen et al. \[2012\]](#). Enfin une dernière étude en régime linéaire a été présentée. Dans le cadre d'une modélisation par un absorbeur ponctuel, la génération des nanosphères d'or avait été étudiée analytiquement par [Calasso et al. \[2001\]](#). Une comparaison avec nos résultats montre un bon accord, en régime linéaire nanoseconde, entre les modèles

de l'absorbeur ponctuel et notre approche à taille finie nanométrique.

Dans la seconde partie de ce cinquième chapitre, nous nous sommes intéressés aux phénomènes non-linéaires thermoélastiques lors de la génération par la nanosphère. Après avoir montré dans la première partie que c'est l'eau qui contribue au signal en régime nanoseconde, alors en prenant en compte la dépendance en température du coefficient de dilatation thermique β de l'eau, le signal photoacoustique ne dépend plus linéairement de la fluence incidente. Sur ce point, nous avons d'abord travaillé à partir du modèle de l'absorbeur ponctuel en régime non-linéaire décrit par Calasso et al. [2001]. Nous en avons déduit un ensemble de prédictions permettant d'évaluer le poids des non-linéarités thermoélastiques sur le signal, en fonction des paramètres du problème. Lors de l'évolution de l'amplitude du signal photoacoustique en fonction de l'énergie absorbée par l'absorbeur ponctuel, nous avons défini une énergie critique E_c , donnant la valeur d'énergie absorbée pour laquelle les contributions linéaires et non-linéaires au signal sont de poids équivalent. Nous avons ensuite établi une loi d'évolution de cette énergie critique en fonction des paramètres : celle-ci croît avec la température d'équilibre et la durée d'illumination. Nous avons montré, en outre, à partir d'une étude sur les spectres en fréquence des signaux photoacoustiques émis, que le poids des non-linéarités est croissant avec la fréquence. A partir de notre approche numérique, nous avons alors introduit le paramètre de taille finie des nanosphères d'or. Dans un premier temps, nous avons pu confirmer que le poids des non-linéarités est bien croissant avec la fréquence, comme nous l'avions déduit du modèle de l'absorbeur ponctuel. La comparaison des amplitudes des signaux prédits par les deux modèles a aussi été faite en régime non-linéaire : nous montrons alors que pour des fluences faibles, on retrouve les résultats donnés précédemment pour le régime linéaire. Pour les fluences élevées par contre, c'est-à-dire en régime de génération non-linéaire, la prise en compte de la taille finie des nanosphères induit des prédictions d'amplitudes générées bien plus basses que celles prédites par le modèle de l'absorbeur ponctuel. L'introduction du paramètre de taille des nanosphères a également permis de quantifier l'évolution de l'énergie critique : nos simulations numériques montrent une évolution de l'énergie critique en fonction de la taille des nanosphères d'or. Ces variations présentent un minimum de $\Phi_c^{R_s}$ aux alentours de $R_s = 40$ nm. Nous avons ainsi établi une prédiction de taille optimale de nanosphère d'or pour laquelle le signal généré aura le plus fort poids relatif de contribution non-linéaire thermoélastique. Enfin nous montrons que les variations du signal photoacoustique généré par la nanosphère en fonction de la température d'équilibre du milieu T_0 reflètent elles aussi les effets des non-linéarités. En régime de génération linéaire, les variations suivent celles du coefficient de dilatation thermique de l'eau β ; à cause de l'accroissement local de température dans le voisinage des nanoparticules pendant l'illumination, pour des fluences plus élevées, en régime non-linéaire, l'évolution du signal s'écarte par contre significativement de celle de la dilatation thermique.

Dans le chapitre 6, nous prolongeons ces résultats obtenus pour une nanosphère d'or unique au cas d'une collection de nanoparticules en solution. L'objectif est de montrer qu'une solution de nanosphères d'or peut être discriminée photoacoustiquement par ses mécanismes non-linéaires d'une solution d'absorption homogène telles que des encres organiques : la finalité de cette approche est le développement d'une nouvelle forme de contraste d'imagerie photoacoustique. Nous avons tout d'abord étudié d'un point de vue théorique deux modèles d'absorption : le continuum d'absorption et l'absorption discrète. Nous avons établi les deux conditions qui assurent que les signaux photoacoustiques émanant de ces deux distributions

d'absorption sont indiscernables : concentration suffisante des absorbeurs discrets par rapport à la durée d'impulsion laser, et régime de génération linéaire. Puis nous avons étudié le champ de température transitoire provoqué par l'illumination laser. Nous montrons alors que sous illumination la solution d'absorption discrète voit la hausse de température se concentrer localement autour des absorbeurs. Dans le cas de la solution de nanoparticules d'or, ce champ de température très intense peut provoquer l'apparition de phénomènes non-linéaires thermoélastiques, comme le prédisent les résultats du chapitre V. Dans ce cas la condition de linéarité se trouve brisée, et les signaux photoacoustiques émanant des deux solutions sont alors discernables. La seconde partie de ce chapitre est consacrée à la validation expérimentale de ces prédictions théoriques. Nous avons alors démontré que deux solutions d'absorption macroscopique μ_a équivalente, une solution d'encre organique bleue et une solution de nanosphères d'or ($R_s = 20$ nm), pouvaient être distinguées par leurs signaux photoacoustiques. Pour une température proche de 4°C et une fluence suffisamment élevée, nous observons une dépendance quasi-quadratique en fonction de la fluence incidente de l'amplitude des signaux photoacoustiques générés par la solution de nanoparticules, alors que dans le même temps la dépendance est linéaire pour la solution d'encre. De même, lorsque la température du milieu varie, on retrouve un comportement différent pour les deux solutions, comme prévu dans le chapitre V. La solution d'encre voit ses variations suivrent celles du coefficient de dilatation thermique de l'eau avec un minimum aux alentours de 4°C , tandis que le signal émis par la solution de nanosphères est monotone, témoignant ainsi des effets non-linéaires.

Les résultats de ces travaux de thèse, résumés ci-dessus, présentent bien entendu plusieurs limitations. Les expériences de guidage photoacoustique de la thérapie HIFU sont des preuves de concept, pour lesquelles les conditions expérimentales étaient idéales. L'unique absorbeur choisi, le fil noir, avait un pouvoir absorbant très fort en comparaison des contrastes observables dans les tissus biologiques. De plus la profondeur à laquelle il était placé était relativement faible, de l'ordre du cm. Dans ces conditions, l'image photoacoustique obtenue permettait une identification facile de la zone à cibler. Une fois la cible identifiée, le procédé de refocalisation dépendait de l'opérateur puisqu'il s'agissait d'utiliser les informations de localisation apportée par l'image pour paramétrer l'émission HIFU. Dans le cas d'une absorption moins forte de la part du marqueur, avec un niveau de signal du même ordre que le bruit de fond émis par les tissus environnants, l'application de la méthode se révélerait plus ardue. Dans ce cas de figure cependant, une méthode de refocalisation par retournement temporel pourrait être mise en oeuvre, mais suppose une détection parfaitement sélective de la zone ciblée. Sur un autre plan précisons par ailleurs que pour ces expériences, le procédé de détection/réfocalisation n'a pas pu être testée en temps-réel : en effet, deux électroniques différentes pour l'émission et la détection, qui plus est situées dans des pièces différentes, ont été utilisées. Le protocole nécessitait donc le transport de la structure comprenant échantillon et sonde fixés, d'une pièce à l'autre. Une expérience utilisant une seule et même électronique (à présent disponible au laboratoire), sur échantillons plus réalistes, est prévue à court terme à la suite de ces travaux de thèse.

Le travail de modélisation de la génération photoacoustique par une nanosphère unique reposait sur une hypothèse de continuité de la température à l'interface or-eau. Cette absence de prise en compte de la résistance thermique interfaciale apparaît alors comme la limitation principale de notre modèle, de précédentes études ayant montré son incidence sur la diffu-

sion de chaleur dans l'environnement de la sphère lors d'un chauffage nanoseconde [Baffou and Rigneault, 2011]. Dans le cas de l'étude des phénomènes non-linéaires, dont le champ de température est à l'origine, la résistance thermique pourrait alors altérer les prédictions et lois de dépendance aux paramètres avancées. Au cours d'un stage entamé pendant cette thèse cette problématique a été abordée, mais les résultats très préliminaires n'ont pu être intégrés ici. Un des objectifs de la poursuite de ces études théoriques est de comprendre les résultats expérimentaux rapportés par Chen et al. [2011], indiquant qu'un revêtement de silice augmente l'émission photoacoustique.

Dans le cadre des expériences visant à confirmer les comportements prédits pour les solutions de nanosphères d'or, les résultats se sont révélés probants à 4°C . Cependant à température ambiante, la démonstration de la dépendance non-linéaire du signal émis par la solution de nanosphères d'or n'a pu être faite. Dans ce cas la fluence n'était pas assez élevée (limitée par la résistance à l'illumination des matériaux utilisés pour contenir les échantillons) pour voir le poids des non-linéarités thermoélastiques prendre le pas sur la contribution linéaire. D'autres expériences en cours devraient cependant à très court terme confirmer les prédictions théoriques, validées pour le moment à basse température.

L'étude des mécanismes non-linéaires de génération photoacoustique par des nanosphères d'or réalisée dans ce travail pourrait avoir des incidences sur l'imagerie photoacoustique avec agents de contraste. Comme nous l'avons déjà évoqué, ce phénomène laisse envisager le développement d'une autre forme de contraste d'imagerie : le contraste de non-linéarité. L'incidence de ces mécanismes non-linéaires sur le signal généré par la nanoparticule d'or n'est pas une découverte en soi [Egrev and Oraevsky, 2008], mais il s'agit à notre connaissance de la première fois que ces mécanismes sont discutés et étudiés en fonction de paramètres du problème mêlant la taille des nanosphères R_s , la durée de l'impulsion laser τ_p , la température du milieu T_0 et la fluence incidente Φ_0 .

Il ressort de nos études que l'exploitation du phénomène non-linéaire thermoélastique pour l'imagerie photoacoustique, avec des fréquences usuelles de l'ordre du MHz, s'avérerait difficile. Comme on l'a vu dans le cinquième chapitre, le poids des non-linéarités croît avec la fréquence, ce qui rend le phénomène difficile à détecter aux fréquences usuelles, et ce qui pourrait expliquer d'ailleurs le peu de références dans la littérature à ce sujet. Notons par exemple que dans Egrev and Oraevsky [2008], où les auteurs observent ce phénomène sur des nanosphères d'or de rayon $R_s = 100$ nm, la gamme de fluence explorée est de l'ordre de 40 à 100 mJ.cm^{-2} , bien au delà des fluences admissibles pour l'imagerie biomédicale (limite à 20 mJ.cm^{-2}). Cette gamme est suffisamment forte pour observer le comportement quadratique des signaux malgré une fréquence de coupure du transducteur utilisé à 10 MHz. En microscopie photoacoustique où des transducteurs plus haute fréquence sont utilisés (comme dans le deuxième jeu d'expériences présenté dans le chapitre VI), ces phénomènes peuvent être exploités à des niveaux de fluence admissibles. Et si dans le futur des techniques d'imagerie photoacoustique avec détection haute fréquence se développent, alors on peut imaginer que ce type de contraste pourra apporter des informations nouvelles. On peut notamment penser à la localisation précise dans les tissus biologiques d'absorbeurs plasmoniques fonctionnalisés, dans une optique d'imagerie fonctionnelle d'abord, puis dans le but de guider des modalités de thérapie telle la thérapie par HIFU ou par photothermie.

Annexes

Annexe A

Éléments de théorie photoacoustique

Cette annexe revient sur les mécanismes fondamentaux de la photoacoustique et explicite les calculs permettant d'aboutir aux équations de la photoacoustique dans les liquides discutées dans le chapitre I. Dans un second temps nous montrons également les étapes de résolution conduisant aux solutions particulières utilisées comme référence au cours de ce travail de thèse : la distribution d'absorption à symétrie sphérique en confinement de contraintes (Eq. (I.21)) et le modèle de l'absorbeur ponctuel en régime linéaire (Eq. (I.27)).

A.1 Equations fondamentales dans un fluide

A.1.1 Établissement de l'équation d'onde photoacoustique

L'effet photoacoustique se définit comme le processus physique de conversion d'une énergie d'origine électromagnétique en énergie mécanique via les propriétés thermoélastiques d'un milieu. Dans le premier chapitre nous avons expliqué comment l'illumination laser provoquait des échauffements locaux liés aux propriétés d'absorption optique du milieu. Dans le cadre d'un processus thermoacoustique, cette chaleur, prise comme terme source, provoquent alors la génération du signal acoustique. Dans la présente section nous faisons la démonstration des équations fondamentales de la thermoacoustique (Eqs (I.5) et (I.6)) dans un milieu considéré comme aqueux. Ces équations usuelles du champ d'étude de la photoacoustique sont écrites dans le cas d'un régime de génération linéaire. Nous montrons ici cependant les équations dans le régime général, c'est à dire dans le cas de hausses quelconques de température par absorption de chaleur, ce qui permet ensuite de conclure dans le cas particulier du régime linéaire.

Trois équations permettent de relier entre elles les grandeurs physiques affectées par ces phénomènes thermoacoustiques dans le liquide : l'équation de conservation de la masse, l'équation d'Euler et l'équation de diffusion thermique. Dans l'hypothèse de la propagation acoustique linéaire (nombre de Mach $\ll 1$, et $\frac{\rho - \rho_0}{\rho_0} \ll 1$), on a $\frac{dX}{dt} = \frac{\partial X}{\partial t} + (\mathbf{v} \cdot \nabla)X \simeq \frac{\partial X}{\partial t}$, et négligeant les termes d'absorption visqueuse, ces équations s'écrivent :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\rho_0 \operatorname{div}(\mathbf{v}) \quad (\text{A.1})$$

$$\rho_0 \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} = -\nabla p \quad (\text{A.2})$$

$$\rho T \frac{\partial s}{\partial t} = \kappa \Delta T + P_V \quad (\text{A.3})$$

où ρ est la masse volumique, \mathbf{v} la vitesse de déplacement d'une "particule élémentaire de fluide", p la pression, T la température, et s l'entropie massique. Ces cinq champs sont les grandeurs à priori affectées à la fois par la source de chaleur issue de l'absorption de lumière et par l'onde acoustique intrinséquement liée. Cette chaleur absorbée intervient au travers du terme source de puissance volumique P_V . Il convient d'ajouter également le coefficient de conduction thermique κ , qui est considéré constant et indépendant des grandeurs thermodynamiques du problème dans cette étude.

Ces trois équations ne suffisent pas à décrire le problème thermoacoustique à cinq variables : il faut en compléter la description par l'ajout d'équations d'état qui permettent de relier les variables d'état entre elles :

$$p = p(\rho, s) \quad (\text{A.4})$$

$$T = T(\rho, s) \quad (\text{A.5})$$

Avant de travailler sur ces équations nous pouvons déjà définir des grandeurs thermodynamiques de base qui nous seront utiles dans nos démonstrations :

$$c_s^2 = \left(\frac{\partial p}{\partial \rho} \right)_s \quad (\text{A.6})$$

$$c_p = T \left(\frac{\partial s}{\partial T} \right)_p \quad (\text{A.7})$$

$$\beta = -\frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial \rho}{\partial T} \right)_p \quad (\text{A.8})$$

$$c_v = T \left(\frac{\partial s}{\partial T} \right)_\rho \quad (\text{A.9})$$

où c_s est la vitesse du son adiabatique (ou isentropique), c_p la capacité thermique massique isobare, c_v la capacité thermique massique isochore et β le coefficient de dilatation thermique.

On montre en utilisant les propriétés des différents coefficients thermodynamiques que les différentielles des fonctions $p = p(\rho, s)$ et $T = T(\rho, s)$ s'écrivent ([Gusev and Karabutov, 1993], chap 2, p.14) :

$$dp = c_s^2 d\rho + \frac{T c_s^2 \rho \beta}{c_p} ds \quad (\text{A.10})$$

$$dT = \frac{T c_s^2 \beta}{\rho c_p} d\rho + \frac{T}{c_v} ds \quad (\text{A.11})$$

Dans le contexte de la propagation d'onde, les variables d'état X sont des champs spatio-temporels $X(\mathbf{r}, t)$. On obtient donc les relations suivantes exprimant les variations temporelles de la pression et de la température :

$$\frac{\partial p}{\partial t} = c_s^2 \frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{T c_s^2 \rho \beta}{c_p} \frac{\partial s}{\partial t} \quad (\text{A.12})$$

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{T c_s^2 \beta}{\rho c_p} \frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{T}{c_v} \frac{\partial s}{\partial t} \quad (\text{A.13})$$

Dans le cadre de l'acoustique linéaire, on suppose que les constantes thermodynamiques varient suffisamment peu pour être considérées comme constantes. On peut par contre montrer que c'est la dépendance en température du coefficient β qui est majoritairement à l'origine des non-linéarités thermoélastiques (cf figure I.9 du chapitre I) dans la génération photoacoustique. Par la suite, on garde donc a priori la dépendance $\beta(T)$ dans les équations.

En couplant les équations fondamentales (A.1) et (A.2), on obtient l'équation suivante reliant la densité et la pression :

$$\frac{\partial^2 \rho}{\partial t^2} - \Delta p = 0 \quad (\text{A.14})$$

En utilisant l'équation d'état (A.12) sur la pression, on obtient l'équation d'onde suivante :

$$\boxed{\frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} - \Delta p = \frac{\rho_0}{c_p} \frac{\partial}{\partial t} \left(\beta(T) T \frac{\partial s}{\partial t} \right)} \quad (\text{A.15})$$

En utilisant l'équation (A.13) dans l'équation d'évolution de l'entropie (A.3), on obtient l'équation suivante en température :

$$\boxed{\rho_0 c_v \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \Delta T + P_V + \frac{c_v T c_s^2 \beta(T)}{c_p} \frac{\partial \rho}{\partial t}} \quad (\text{A.16})$$

Ces deux équations sont les équations (2.11) et (2.12) du chapitre 2 de *Laser Optoacoustics* [Gusev and Karabutov, 1993]. Dans l'hypothèse valable dans les fluides que $\gamma = \frac{c_p}{c_v}$ vérifie $\gamma - 1 \ll 1$, on peut montrer que dans la relation (A.13) liant entropie, température et densité, le rôle de la densité est négligeable. En d'autres termes, il y a découplage entre la température d'origine entropique et d'origine acoustique [Gusev and Karabutov, 1993; Bruneau, 1998], et on peut donc utiliser la relation (A.13) sous la forme $\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{T}{c_v} \frac{\partial s}{\partial t}$. On obtient finalement les équations suivantes, où l'évolution de la température est découplée de l'onde acoustique et imposée par le terme d'énergie absorbée P_V , et où la température apparaît comme terme source dans l'équation d'onde :

$$\rho_0 c_v \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \Delta T + P_V \quad (\text{A.17})$$

$$\frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} - \Delta p = \rho_0 \frac{\partial}{\partial t} \left(\beta(T) \frac{\partial T}{\partial t} \right) \quad (\text{A.18})$$

Pour des faibles variations de température telle que $\delta\beta(T) \ll \beta(T)$, on peut négliger la dépendance de β en température, et il y a alors linéarité entre l'amplitude de l'onde photoacoustique et l'énergie absorbée. *A contrario*, si la dépendance en température de β ne peut être négligée, on est alors dans le régime de génération photoacoustique non-linéaire.

A.1.2 Comparaison avec l'équation du chap. 5 de Laser Optoacoustics

L'équation d'onde (A.18) démontrée dans la section précédente décrit la génération photoacoustique dans les liquides. Elle diffère par son terme source de l'équation (5.1) du chapitre 5 de Laser Optoacoustics, décrivant le même phénomène :

$$\frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} - \Delta p = \rho_0 \frac{\partial^2}{\partial t^2} [\beta(T)(T - T_0)] \quad (\text{A.19})$$

Notre équation (A.18) ayant été démontré en suivant la démarche présentée dans Laser Optoacoustics, nous pensons que la position du $\beta(T)$ dans l'équation (A.19), i.e l'équation 5.1 du livre, est probablement une coquille. On peut facilement estimer la différence entre les équations (A.18) et (A.19) dans le cas d'un développement limité du coefficient β au premier ordre autour de la température T_0 : $\beta(T) = \beta(T_0) + \left(\frac{\partial\beta}{\partial T}\right)_0 (T - T_0) = \beta_0 + \beta_1(T - T_0)$. Le développement de l'équation (A.18) donne alors :

$$\frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} - \Delta p = \rho_0 \left[(\beta_0 + \beta_1(T - T_0)) \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + \beta_1 \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 \right] \quad (\text{A.20})$$

Le développement de l'équation (A.19) issue de Laser Optoacoustics donne par contre :

$$\frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} - \Delta p = \rho_0 \left[(\beta_0 + 2\beta_1(T - T_0)) \frac{\partial^2 T}{\partial t^2} + 2\beta_1 \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right)^2 \right] \quad (\text{A.21})$$

Dans le régime où $\beta(T)$ s'écrit $\beta(T) = \beta_0 + \beta_1(T - T_0)$, on constate donc que le terme source présente strictement la même forme, à l'exception d'un facteur 2 en trop devant le coefficient β_1 de la formulation (A.21). Donc tous les calculs analytiques menés dans le chapitre 5 de Laser Optoacoustics, ou dans les travaux en dérivant tel que l'article de Calasso et al. [2001], restent valables, mais en remplaçant le coefficient β_1 par $\frac{\beta_1}{2}$. Comme indiqué dans la section I.4.4, c'est ce que nous avons fait dans tous les résultats découlant des calculs analytiques sur le modèle de l'absorbeur ponctuel, qui utilisait la formulation (A.21)

Pour des variations de températures suffisamment grande pour que la variation en température de $\beta(T)$ ne puisse pas être linéarisée, la forme même du terme source est affectée par la position de $\beta(T)$ dans le terme source. Dans tous les calculs mis en jeu dans ce manuscrit, nous avons considéré l'équation A.18 comme étant l'équation correcte.

A.2 Quelques solutions particulières en régime linéaire

A.2.1 Source à symétrie sphérique

Dans le chapitre I on a vu que le signal photoacoustique généré par une distribution d'absorption à symétrie sphérique en confinement de contraintes s'écrivait grâce à l'équation (I.21). Nous démontrons ici à partir de l'équation fondamentale de la photoacoustique ce résultat.

Dans l'hypothèse d'une symétrie d'absorption sphérique dans un milieu homogène thermiquement et acoustiquement, on peut réécrire l'équation de la photoacoustique en confinement de contraintes (Eq. (I.15a)). En effet dans un tel cas l'opérateur laplacien s'écrit : $\Delta f = \frac{1}{r} \frac{\partial^2 r f}{\partial r^2}$. On en déduit alors la nouvelle équation d'onde :

$$\frac{\partial^2 r p}{\partial r^2}(\mathbf{r}, t) - \frac{1}{c_s^2} \frac{\partial^2 r p}{\partial t^2}(\mathbf{r}, t) = 0 \quad (\text{A.22})$$

On remarque que l'équation d'onde ne dépend que d'une seule variable spatiale r . On en étend alors la définition, spatialement, sur $[-\infty, 0]$. Dans ce cas la solution de Green de cette équation, différente de la forme tridimensionnelle classique (Eq. (I.17)), s'écrit :

$$G^{(1D)}(x, t|x', t') = \frac{c_s}{2} (H(x - x' + c_s(t - t')) - H(x - x' - c_s(t - t'))) \quad (\text{A.23})$$

avec $x \in [-\infty, +\infty]$ et où $H(x)$ est la fonction d'Heaviside. Comme on l'a montré dans le premier chapitre, on remarque avec cette équation homogène (A.22) qu'il s'agit d'un problème avec conditions initiales. Dans ce cas la solution de pression se calcule à partir de la fonction de Green selon l'équation suivante :

$$p(x, t) = \frac{-1}{x c_s^2} \int_{x' \in \mathbb{R}} dx' \left[\frac{\partial G^{(1D)}}{\partial t'}(x, t|x', t') \cdot x' p(x', t') - G^{(1D)}(x, t|x', t') \frac{\partial x' p}{\partial t'}(x', t') \right]_{t'=0} \quad (\text{A.24})$$

Les conditions initiales données en équations (I.15b) et (I.15c) permettent de définir p_0 la fonction de la variable r décrivant la distribution de surpression initiale. On définit alors $p_0^c(x)$, définie sur $[-\infty, +\infty]$, par prolongement pair de p_0 . On peut alors résoudre analytiquement l'équation (A.24) :

$$\begin{aligned} p(r, t) &= \frac{1}{2r c_s} \int_{x' \in \mathbb{R}} x' dx' p_0^c(x') [c_s \delta(r - x' + c_s t) + c_s \delta(r - x' - c_s t)] \\ p(r, t) &= \frac{(r + c_s t)}{2r} p_0^c(r + c_s t) + \frac{(r - c_s t)}{2r} p_0^c(r - c_s t) \end{aligned} \quad (\text{A.25})$$

On retrouve alors la formule de pression donnée dans le premier chapitre, somme d'un terme d'onde convergente et d'un terme d'onde divergente.

A.2.2 Absorbeur ponctuel en régime linéaire

La formule (I.27) donne le signal de pression généré par un absorbeur ponctuel en régime linéaire illuminé par une impulsion laser de durée considérée comme longue (typiquement la nanoseconde). Nous démontrons ici ce résultat.

L'absorption de l'impulsion lumineuse par l'absorbeur ponctuel crée une source de chaleur qui se diffuse dans l'environnement avec une diffusivité χ . En un temps quelconque t la chaleur a diffusé sur une distance caractéristique $r = \sqrt{\chi t}$ et dans le même temps le son produit parcourt $r' = c_s t$. Pour que le son se propage sur une distance du même ordre que la diffusion de la température, il faut un temps caractéristique χ/c_s^2 . Dans l'eau ce temps vaut environ 60 fs, ce qui est négligeable au regard des durées typiquement de l'ordre de la nanoseconde pour les impulsions lumineuses considérées : $\tau_p \gg \chi/c_s^2$. On parle dans ce cas de régime d'impulsion longue : la durée d'impulsion laser est très grande en comparaison de ce temps caractéristique de diffusion. On peut alors considérer que l'énergie absorbée reste confinée au regard du problème photoacoustique, bien que paradoxalement l'absorbeur soit de taille négligeable. Ainsi, même si la condition (I.8) de confinement thermique n'est pas formellement respectée, c'est toute de même dans ce régime que l'on peut résoudre le problème physique ainsi posé. Le signal de pression obtenu s'écrit alors :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{\Gamma}{c_s^2} \iiint_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{1}{4\pi \|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \frac{\partial P_V}{\partial t} \left(\mathbf{r}', t - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s} \right) d^3 \mathbf{r}' \quad (\text{A.26})$$

où P_V est la puissance volumique absorbée, qui s'écrit alors, en considérant une impulsion lumineuse gaussienne : $P_V = \frac{E_{abs}}{\tau_p} f\left(\frac{t}{\tau_p}\right) \delta(\mathbf{r})$. On rappelle que le coefficient de Gruneisen Γ s'écrit, à partir des paramètres thermodynamiques : $\Gamma = \frac{\beta c_s^2}{c_p}$. On peut alors calculer le champ de pression généré :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{E_{abs}\beta}{c_p \tau_p} \iiint_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{\delta(\mathbf{r}')}{4\pi \|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|} \frac{\partial f}{\partial t} \left(\frac{t - \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}'\|}{c_s}}{\tau_p} \right) d^3 \mathbf{r}' \quad (\text{A.27})$$

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{E_{abs}\beta}{c_p \tau_p} \frac{1}{4\pi \|\mathbf{r}\|} \frac{\partial f}{\partial t} \left(\frac{t - \frac{\|\mathbf{r}\|}{c_s}}{\tau_p} \right) \quad (\text{A.28})$$

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{E_{abs}\beta}{4\pi \|\mathbf{r}\| c_p \tau_p^2} \frac{df}{d\hat{\tau}}(\hat{\tau}) \quad (\text{A.29})$$

où $\hat{\tau} = \frac{t - \frac{\|\mathbf{r}\|}{c_s}}{\tau_p}$ est le temps retardé adimensionné. On retrouve ainsi le champ de pression généré en régime linéaire par un absorbeur pontuel, donné en équation (I.27).

Annexe B

Solution analytique du problème thermique de la sphère homogène

Dans le cas de la génération photoacoustique par une nanosphère d'or de taille finie, le chapitre V présentait la solution de Green du problème thermique. Dans cette annexe on revient sur la démonstration de ce résultat. Tout d'abord le problème thermique est traduit et formulé en variables adimensionnées afin de simplifier son expression, et de mettre en exergue les paramètres d'influence importants du problème : en l'occurrence la taille de la nanosphère R_s et la durée caractéristique de diffusion thermique τ_{th} . Puis dans un second temps on présente le calcul effectif du champ de température, à partir du système d'équations adimensionnées.

B.1 Formulation en variables adimensionnées

Tout d'abord on démontre en préambule les équations (V.1) décrivant la diffusion thermique dans le système composé de la nanosphère d'or immergée dans un milieu aqueux infini. Dans chacun des deux milieux le comportement est modélisé par une équation de diffusion thermique (I.5) :

$$\rho_g c_{p,g} \frac{\partial T_g}{\partial t}(\mathbf{r}, t) = \kappa_g \Delta T_g(\mathbf{r}, t) + P_V(\mathbf{r}, t) \quad r < R_s \quad (\text{B.1a})$$

$$\rho_p c_p \frac{\partial T}{\partial t}(\mathbf{r}, t) = \kappa \Delta T(\mathbf{r}, t) \quad r > R_s \quad (\text{B.1b})$$

où les constantes thermodynamiques de base sans indice sont celles de l'eau, et avec l'indice g celles de l'or. P_V est la puissance volumique absorbée. Dans le cas d'une nanosphère de section efficace d'absorption σ_a , de rayon R_s et subissant une illumination gaussienne de fluence Φ_0 on peut écrire la densité de puissance absorbée : $P_V = \frac{\sigma_a \Phi_0}{\frac{4}{3} \pi R_s^3 \tau_p} f\left(\frac{t}{\tau_p}\right)$.

Pour des illuminations de durée au moins de l'ordre de quelques picosecondes, on a montré la validité de l'hypothèse de thermalisation instantanée de la matrice d'or de la nanosphère (voir chapitre III) : $\tau_p \gg \tau_{th,g} = \frac{R_s^2}{\chi_g}$, où $\chi_g = \frac{\kappa_g}{\rho_g c_{p,g}}$ est la diffusivité thermique de l'or. En d'autres termes la température dans la sphère T_g est uniforme spatialement et ne dépend que

de la variable de temps t . On peut alors intégrer dans l'espace l'équation (B.1a), et le nouveau système d'équations donne alors :

$$\frac{4}{3}\pi R_s^3 \rho_g c_{p,g} \frac{\partial T_g}{\partial t}(\mathbf{r}, t) = 4\pi R_s^2 \kappa_g \frac{\partial T_g}{\partial r}(R_s^-, t) + \frac{\sigma_a \Phi_0}{\tau_p} f\left(\frac{t}{\tau_p}\right) \quad r < R_s \quad (\text{B.2a})$$

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t}(\mathbf{r}, t) = \kappa \Delta T(\mathbf{r}, t) \quad r > R_s \quad (\text{B.2b})$$

La conservation de l'énergie à l'interface or-eau permet d'écrire une égalité sur les flux de chaleur : $\kappa_g \text{grad}(T_g)(R_s^-, t) = \kappa \text{grad}(T_e)(R_s^+, t)$. En substituant ce terme dans l'équation de diffusion dans la nanosphère, on retrouve alors les équations (V.1).

Afin de faciliter la résolution de ce problème thermique, une première étape consiste à adimensionner le problème. Pour ce faire on définit les variables adimensionnées suivantes :

$$\hat{t} = \frac{t}{\tau_{th}} \quad (\text{B.3})$$

$$\hat{r} = \frac{r}{R_s} \quad (\text{B.4})$$

$$\hat{T}_g(\hat{t}) = \frac{T_g(t) - T_0}{T_{max}} \quad (\text{B.5})$$

$$\hat{T}_e(\hat{r}, \hat{t}) = \frac{T_e(r, t) - T_0}{T_{max}} \quad (\text{B.6})$$

$$T_{max} = \frac{3E_{abs}}{4\pi R_s^3 \rho_g c_{p,g}} = \frac{3\sigma_a \Phi_0}{4\pi R_s^3 \rho_g c_{p,g}} \quad (\text{B.7})$$

où on rappelle que T_0 est la température initiale et d'équilibre du milieu, et $\tau_{th} = \frac{R_s^2}{\chi}$ le temps caractéristique de diffusion dans l'eau sur une distance de l'ordre de la taille de la sphère. $\chi = \frac{\kappa}{\rho c_p}$ est la diffusivité thermique de l'eau

En appliquant ce changement de variables au système d'équation de diffusion on obtient alors :

$$\frac{d\hat{T}_g}{d\hat{t}}(\hat{t}) = \zeta \frac{\partial \hat{T}_e}{\partial \hat{r}}(1, \hat{t}) + \frac{\tau_{th}}{\tau_p} f\left(\frac{\tau_{th}}{\tau_p} \hat{t}\right) \quad (\text{B.8a})$$

$$\frac{\partial \hat{T}_e}{\partial \hat{t}}(\hat{r}, \hat{t}) = \hat{\Delta} \hat{T}_e(\hat{r}, \hat{t}) \quad (\text{B.8b})$$

où $\zeta = \frac{3\rho c_p}{\rho_g c_{p,g}}$.

La section suivante résout analytiquement ce système d'équations (B.8) dans le cas d'une impulsion laser source infiniment brève ($\delta(t)$) : il s'agit de la solution de Green de ce problème thermique.

B.2 Résolution du problème

Du fait de la symétrie sphérique de notre problème, le terme comportant l'opérateur laplacien dans l'équation (B.8b) se réduit à une dérivée seconde de la fonction $\hat{r}\hat{T}_e$. La transformation

de Laplace de cette équation donne alors :

$$p\hat{r}\widetilde{T}_e(p, \hat{r}) = \frac{\partial^2}{\partial \hat{r}^2}(\hat{r}\widetilde{T}_e(p, \hat{r})) \quad (\text{B.9})$$

et la solution de cette équation différentielle est simple à calculer. On obtient alors (en écartant le terme non-causal de la solution) :

$$\widetilde{T}_e(p, \hat{r}) = \frac{\widetilde{T}_e(p, 1)}{\hat{r}} \cdot e^{-\sqrt{p}(\hat{r}-1)} \quad (\text{B.10})$$

Dans un deuxième temps, on calcule de la même manière la transformée de Laplace de l'équation (B.8a) où le terme source est remplacé par l'impulsion Dirac ($\delta(\hat{t})$) :

$$p\widetilde{T}_g(p) - 1 = \zeta \frac{\partial \widetilde{T}_e}{\partial \hat{r}}(p, 1) \quad (\text{B.11})$$

$$p\widetilde{T}_g(p) - 1 = -\zeta(\sqrt{p} + 1) \cdot \widetilde{T}_e(p, 1) \quad (\text{B.12})$$

Dans le cadre de la résolution de ce problème nous avons posé une hypothèse supplémentaire (voir chapitre V) de continuité de la température à l'interface or-eau ($T_g(t) = T_e(R_s^+, t)$), c'est à dire de résistance thermique nulle à l'interface. Dans ce cas on peut alors poser : $\widetilde{T}_s(p) = \widetilde{T}_e(p, 1)$. On obtient alors :

$$\widetilde{T}_g(p) = \frac{1}{p + \zeta(\sqrt{p} + 1)} = \widetilde{T}_e(p, 1) \quad (\text{B.13})$$

$$\widetilde{T}_e(p, \hat{r}) = \frac{e^{-\sqrt{p}(\hat{r}-1)}}{\hat{r}p + \hat{r}\zeta(\sqrt{p} + 1)} \quad (\text{B.14})$$

L'expression de $\widetilde{T}_s(p)$ fait apparaître au dénominateur un polynôme d'ordre 2 de la variable $q = \sqrt{p}$. Les racines de ce polynôme sont : $(-\alpha_1) = -\frac{\zeta}{2} \left(1 + \sqrt{1 - \frac{4}{\zeta}}\right)$ et $(-\alpha_2) = -\frac{\zeta}{2} \left(1 - \sqrt{1 - \frac{4}{\zeta}}\right)$. A l'aide d'un formulaire sur les transformées de Laplace [Abramowitz and Stegun, 1970] on retrouve alors la température $\hat{G}_s(\hat{t})$ (solution de Green du problème de température dans la nanosphère) par transformation inverse :

$$\hat{G}_s(\hat{t}) = \frac{1}{\alpha_1 - \alpha_2} \left(\alpha_1 e^{\alpha_1^2 \hat{t}} \operatorname{erfc}(\alpha_1 \sqrt{\hat{t}}) - \alpha_2 e^{\alpha_2^2 \hat{t}} \operatorname{erfc}(\alpha_2 \sqrt{\hat{t}}) \right) \quad (\text{B.15})$$

où $\operatorname{erfc}(x)$ est la fonction d'erreur complémentaire de Gauss : $\operatorname{erfc}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_x^{+\infty} e^{-z^2} dz$

De même l'expression de $\hat{G}_e(\hat{r}, \hat{t})$ est retrouvé à l'aide du formulaire sur les transformées de Laplace :

$$\begin{aligned} \hat{G}_e(\hat{r}, \hat{t}) = \frac{1}{\hat{r}(\alpha_1 - \alpha_2)} & \left(\alpha_1 e^{\alpha_1(\hat{r}-1) + \alpha_1^2 \hat{t}} \operatorname{erfc}\left(\frac{\hat{r}-1}{2\sqrt{\hat{t}}} + \alpha_1 \sqrt{\hat{t}}\right) \dots \right. \\ & \left. \dots - \alpha_2 e^{\alpha_2(\hat{r}-1) + \alpha_2^2 \hat{t}} \operatorname{erfc}\left(\frac{\hat{r}-1}{2\sqrt{\hat{t}}} + \alpha_2 \sqrt{\hat{t}}\right) \right) \end{aligned} \quad (\text{B.16})$$

Ces deux expressions de $\hat{G}_g(\hat{t})$ et $\hat{G}_e(\hat{r}, \hat{t})$, sont des solutions adimensionnées au problème de Green de température. En revenant aux variables (r, t) dimensionnées on retrouve alors les équations (V.5) du chapitre V.

Dans le cas de la nanosphère d'or immergée dans l'eau on donne les paramètres thermiques essentiels de l'or [Lide, 2007]

- $c_{p,g} = 129 \text{ J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$: capacité thermique isobare de l'or à 25°C .
- $\kappa_g = 317 \text{ W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$: conductivité thermique de l'or à 27°C .
- $\rho_g = 19.3 \times 10^3 \text{ kg.m}^{-3}$: masse volumique de l'or à 25°C .
- $\chi_g = \frac{\kappa_g}{\rho_g c_{p,g}} = 1,27 \times 10^{-4} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$: diffusivité thermique de l'or à $25 - 27^\circ\text{C}$.
- $\beta_g = 4.26 \times 10^{-5} \text{ K}^{-1}$: coefficient de dilatation thermique isobare de l'or à 25°C .

On donne également les paramètres thermiques de l'eau [Lide, 2007] :

- $c_p = 4182 \text{ J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$: capacité thermique isobare de l'eau à 20°C .
- $\kappa = 598 \text{ mW.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$: conductivité thermique de l'eau à 20°C .
- $\rho = 998 \text{ kg.m}^{-3}$: masse volumique de l'eau à 20°C .
- $\chi = \frac{\kappa}{\rho c_p} = 1,43 \times 10^{-7} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$: diffusivité thermique de l'eau à 20°C .
- $\beta = 2.1 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$: coefficient de dilatation thermique isobare de l'eau à 20°C (calculé à partir des valeurs en température de ρ dans Lide [2007]).

Annexe C

Equations de l'élastodynamique en symétrie sphérique

Le chapitre V présente un modèle physique de description des mécanismes de génération photoacoustique par une nanosphère d'or dans laquelle est prise en compte la taille finie de la particule. L'or étant un matériau solide, le système d'équations fondamentales de la photoacoustique diffère du cas liquide décrit dans l'annexe A. La présente annexe détaille les étapes qui permettent d'écrire les équations de la photoacoustique dans un solide, dans les cas particulier du solide isotrope et de la symétrie sphérique (cf Eq. (V.6) et (V.7)).

C.1 Formulation tensorielle des équations générales de l'élastodynamique/thermoélastique

Dans l'hypothèse des petites déformations, et en régime thermoélastique, les variations du tenseurs des contraintes $\bar{\sigma}$ sont reliées linéairement à celles du tenseur des déformations $\bar{\epsilon}$ et de la température T par le tenseur d'élasticité $\bar{\bar{\bar{c}}}$ d'ordre 4 et le tenseur d'expansion thermique $\bar{\bar{\alpha}}$ d'ordre deux par la relation tensorielle [Royer and Dieulesaint, 1996]

$$d\bar{\sigma} = \bar{\bar{\bar{c}}} : d\bar{\epsilon} - \bar{\bar{\bar{c}}} : \bar{\bar{\alpha}} dT \quad (C.1)$$

Cette équation est l'analogue de l'équation d'état (A.10) du cas liquide donnée dans l'annexe A.

C.2 Cas isotrope

Dans le cas d'un solide isotrope, cette expression n'implique que trois coefficients indépendants, les coefficients de Lamé λ et μ pour le tenseur élastique, et le coefficient scalaire d'expansion thermique β , et s'écrit :

$$d\bar{\sigma} = \lambda \text{Tr}[d\bar{\epsilon}] \mathbf{I}_d + 2\mu d\bar{\epsilon} - (\lambda + \frac{2}{3}\mu) \beta dT \quad (C.2)$$

Dans le cas de la propagation d'onde, on obtient comme dans l'annexe A les variations temporelles des champs sous la forme :

$$\frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial t} = \lambda \text{Tr} \left[\frac{\partial \bar{\epsilon}}{\partial t} \right] \text{Id} + 2\mu \frac{\partial \bar{\epsilon}}{\partial t} - (\lambda + \frac{2}{3}\mu)\beta \frac{\partial T}{\partial t} \quad (\text{C.3})$$

Le principe fondamental de la dynamique s'écrit quand à lui sous la forme suivante :

$$\rho \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} = \text{Div} (\bar{\sigma}) \quad (\text{C.4})$$

C.3 Cas de la symétrie sphérique

C.3.1 Expression des tenseurs en coordonnées sphériques

En coordonnées sphériques (r, θ, ϕ) , le tenseur des petites déformations peut s'écrire en fonction du vecteur déplacement \mathbf{u} [Charmet, 2010] :

$$\bar{\epsilon} = \begin{vmatrix} \frac{\partial u_r}{\partial r} & \frac{1}{2} \left[\frac{1}{r} \left(\frac{\partial u_r}{\partial \theta} - u_\theta \right) + \frac{\partial u_\theta}{\partial r} \right] & \frac{1}{2} \left[\frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial u_r}{\partial \phi} - \frac{u_\phi}{r} + \frac{\partial u_\phi}{\partial r} \right] \\ \frac{1}{2} \left[\frac{1}{r} \left(\frac{\partial u_r}{\partial \theta} - u_\theta \right) + \frac{\partial u_\theta}{\partial r} \right] & \frac{1}{r} \left(\frac{\partial u_\theta}{\partial \theta} + u_r \right) & \frac{1}{2} \left[\frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial u_\theta}{\partial \phi} - \frac{u_\phi}{r \tan \theta} + \frac{1}{r} \frac{\partial u_\phi}{\partial \theta} \right] \\ \frac{1}{2} \left[\frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial u_r}{\partial \phi} - \frac{u_\phi}{r} + \frac{\partial u_\phi}{\partial r} \right] & \frac{1}{2} \left[\frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial u_\theta}{\partial \phi} - \frac{u_\phi}{r \tan \theta} + \frac{1}{r} \frac{\partial u_\phi}{\partial \theta} \right] & \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial u_\phi}{\partial \phi} + \frac{u_r}{r} + \frac{u_\theta}{r \tan \theta} \end{vmatrix} \quad (\text{C.5})$$

Toujours en coordonnées sphériques on peut également exprimer la divergence du tenseur des contraintes, qui intervient dans la relation fondamentale de l'élastodynamique [Charmet, 2010]

$$\text{Div} (\bar{\sigma}) = \begin{cases} \frac{\partial \sigma_{rr}}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial \theta} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial \sigma_{r\phi}}{\partial \phi} + \frac{1}{r} (2\sigma_{rr} - \sigma_{\theta\theta} - \sigma_{\phi\phi} + \frac{\sigma_{r\theta}}{\tan \theta}) \\ \frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial \sigma_{\theta\theta}}{\partial \theta} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial \sigma_{\theta\phi}}{\partial \phi} + \frac{1}{r} \left(3\sigma_{r\theta} + \frac{\sigma_{\theta,\theta} - \sigma_{\phi\phi}}{\tan \theta} \right) \\ \frac{\partial \sigma_{r\phi}}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial \sigma_{\theta\phi}}{\partial \theta} + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial \sigma_{\phi\phi}}{\partial \phi} + \frac{1}{r} (3\sigma_{r\phi} + 2\frac{\sigma_{\theta\phi}}{\tan \theta}) \end{cases} \quad (\text{C.6})$$

C.3.2 Symétrie sphérique

En symétrie sphérique, le vecteur déplacement \mathbf{u} s'écrit :

$$\mathbf{u} = \begin{cases} u_r(r, \theta, \phi) = u_r(r) \\ u_\theta(r, \theta, \phi) = 0 \\ u_\phi(r, \theta, \phi) = 0 \end{cases} \quad (\text{C.7})$$

Le tenseur des déformations s'écrit alors à partir de l'équation (C.5) sous la forme très simple :

$$\bar{\epsilon} = \begin{vmatrix} \frac{\partial u_r}{\partial r} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{u_r}{r} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{u_r}{r} \end{vmatrix} \quad (\text{C.8})$$

En injectant cette expression du tenseur des déformation dans l'équation (C.3) on obtient les éléments du tenseur de variations des contraintes exprimés en fonction de la vitesse de déplacement $\mathbf{v} = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}$ et on retrouve ainsi les équations (V.6) :

$$\frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial t} = \begin{cases} \frac{\partial \sigma_{rr}}{\partial t} = \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial r} + \frac{2}{r} \right) + 2\mu \frac{\partial}{\partial r} \right] v_r - \left(\lambda + \frac{2}{3}\mu \right) \beta(T) \frac{\partial T}{\partial t} \\ \frac{\partial \sigma_{\theta\theta}}{\partial t} = \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial r} + \frac{2}{r} \right) + \frac{2\mu}{r} \right] v_r - \left(\lambda + \frac{2}{3}\mu \right) \beta(T) \frac{\partial T}{\partial t} \\ \frac{\partial \sigma_{\phi\phi}}{\partial t} = \frac{\partial \sigma_{\theta\theta}}{\partial t} \\ \frac{\partial \sigma_{r\phi}}{\partial t} = \frac{\partial \sigma_{r\theta}}{\partial t} = \frac{\partial \sigma_{\phi\theta}}{\partial t} = 0 \end{cases} \quad (\text{C.9})$$

Cette expression réduite du tenseur des contraintes (Eq (C.9)) ainsi que celle de sa divergence (Eq (C.6)) permettent de simplifier la relation fondamentale de la dynamique (Eq (C.4)), et on obtient alors l'équation (V.7) :

$$\frac{\partial v_r}{\partial t} = \frac{1}{\rho(r)} \left[\frac{\partial \sigma_{rr}}{\partial r} + \frac{2}{r} (\sigma_{rr} - \sigma_{\theta\theta}) \right] \quad (\text{C.10})$$

Annexe D

Méthode FDTD

Dans le chapitre V a été exposé brièvement le concept du modèle numérique employé. Nous revenons dessus dans cette annexe, dont l'ambition est de compléter la description du schéma aux différences finies de Virieux [Virieux, 1986], et de présenter l'algorithme employé au cours de ce travail ainsi que les équations discrétisées formulées.

D.1 Principe des FDTD

La méthode numérique employée repose sur une discrétisation spatiale et temporelle des variables des équations (V.6) et (V.7) de l'élastodynamique. Les équations de l'élastodynamique lient entre elles d'une part les dérivées temporelles des contraintes à la dérivée spatiale de la vitesse, et d'autre part la dérivée temporelle de la vitesse aux dérivées spatiales des contraintes. Une discrétisation en différence finie (d'où l'appellation de Finite Differences in Time Domain), se traduit dans ce cas par une approximation des dérivées d'ordre 1 par des taux d'accroissement fini. Pour la vitesse par exemple on obtient l'approximation suivante :

$$\frac{\partial v_r}{\partial x}(x_i) \approx \frac{v_r(x_{i+1}) - v_r(x_i)}{\Delta x} \quad (\text{D.1})$$

où x_i est la valeur de la variable continue x prise au $i^{\text{ème}}$ noeud du maillage discret et Δx est le pas de discrétisation considéré entre deux noeuds consécutifs du maillage.

La définition du calcul des différences finies d'ordre 1 donnée par l'équation (D.1) pose un problème de symétrie. En effet la dérivée en x_i est approchée dans ce cas par un accroissement "décalé" vers x_{i+1} , dissymétrisant le calcul par différences finies. Le schéma de Virieux consiste alors à définir de manière particulière la grille spatio-temporelle aux noeuds de laquelle sont calculés les champs du problème. Dans ce schéma les différences finies sont centrées, en espace et en temps, conduisant à l'expression-type suivante :

$$\frac{\partial v_r}{\partial x}(x_i) \approx \frac{v_r(x_{i+\frac{1}{2}}) - v_r(x_{i-\frac{1}{2}})}{\Delta x} \quad (\text{D.2})$$

Le centrage de toutes les différences finies suivant l'équation (D.2) impose alors un décalage des grilles de vitesse et de contraintes d'un demi-pas d'espace et de temps. La figure V.6

montre schématiquement ce décalage entre contrainte et vitesse dans l'espace ; il en va de même pour la grille temporelle.

Les équations continues de l'élastodynamique peuvent alors être discrétisées selon ce schéma de Virieux. Le modèle utilisé est celui d'une nanosphère d'or, d'où la description en coordonnées sphériques. Dans ce modèle la description spatiale est ramenée à une seule dimension (r) du fait de la symétrie sphérique du problème.

Selon le schéma de Virieux on définit la grille des contraintes sur les noeuds entiers de discrétisation et la vitesse sur les noeuds demi-entiers :

- σ est définie en espace sur les noeuds $k - 1, k, k + 1$, etc...
- σ est définie en temps sur les noeuds $m - 1, m, m + 1$, etc...
- v_r est définie en espace sur les noeuds $k - \frac{1}{2}, k + \frac{1}{2}, k + \frac{3}{2}$, etc...
- v_r est définie en temps sur les noeuds $m - \frac{1}{2}, m + \frac{1}{2}, m + \frac{3}{2}$, etc...

où k représente la variable discrète d'espace et m la variable discrète de temps. Elles sont reliées aux variables continues (r, t) par les relations suivantes :

$$r = k \times \Delta r, \quad \text{avec } k \in \mathbb{N} \quad (\text{D.3})$$

$$t = m \times \Delta t, \quad \text{avec } m \in \mathbb{N} \quad (\text{D.4})$$

où nous notons Δr le pas spatial de discrétisation et Δt le pas temporel.

Il importe de noter que si les paramètres physiques varient également spatialement ou temporellement au cours des simulations, leur évolution doit alors également être discrétisées et leurs valeurs maillées sur une des deux grilles précédemment définies. C'est le cas dans nos simulations de la densité (ρ) et des coefficients de Lamé (λ, μ), qui peuvent prendre deux valeurs spatiales (or ou eau). C'est aussi le cas du coefficient de dilatation thermique β qui peut prendre deux valeurs spatiales et dont la valeur dans l'eau varie en plus temporellement.

D.2 Discrétisation des équations

D.2.1 Cas général

Nous présentons ici les étapes de discrétisation et les équations discrètes finales obtenues, à partir des équations (V.6) et (V.7) continues de l'élastodynamique. Dans notre approche nous avons considéré que le maillage des paramètres physiques coïncidait avec celui de la grille des contraintes : soit une évolution sur les noeuds entiers.

Le détail de la discrétisation est discuté à partir de l'équation (V.7), issue de la relation fondamentale de la dynamique. Cette équation peut se réécrire en variables discrètes sur le noeud $(k + \frac{1}{2}, m)$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial v_r}{\partial t}(k + \frac{1}{2}, m) = & \frac{1}{\rho(k + \frac{1}{2})} \left[\frac{\partial \sigma_{r,r}}{\partial r}(k + \frac{1}{2}, m) \cdots \right. \\ & \left. \cdots + \frac{2}{\Delta r(k + 1/2)} (\sigma_{r,r}(k + \frac{1}{2}, m) - \sigma_{\theta,\theta}(k + \frac{1}{2}, m)) \right] \end{aligned} \quad (\text{D.5})$$

La discrétisation de cette équation se fait suivant l'équation (D.2) pour l'approximation en accroissement fini des dérivées. Cependant les grandeurs non-dérivées de σ se retrouvent également en dehors de leur maillage, défini, rappelons-le, pour des valeurs entières des variables discrètes (k, m) . La valeur en $(k + \frac{1}{2}, m)$ est alors calculée par la moyenne des deux plus proches voisins : $\sigma(k + \frac{1}{2}, m) = \frac{1}{2}(\sigma(k + 1, m) + \sigma(k, m))$. Le problème se posant à l'identique pour le paramètre physique ρ , on procède de même. L'équation (D.5) se discrétise alors ainsi :

$$\begin{aligned} \frac{v_r(k + \frac{1}{2}, m + \frac{1}{2}) - v_r(k + \frac{1}{2}, m - \frac{1}{2})}{\Delta t} = & \frac{2}{\rho(k + 1) + \rho(k)} \left[\frac{\sigma_{r,r}(k + 1, m) - \sigma_{r,r}(k, m)}{\Delta r} \dots \right. \\ & \left. \dots + \frac{1}{\Delta r(k + \frac{1}{2})} (\sigma_{r,r}(k + 1, m) - \sigma_{\theta,\theta}(k + 1, m) + \sigma_{r,r}(k, m) - \sigma_{\theta,\theta}(k, m)) \right] \end{aligned} \quad (D.6)$$

On procède de même à partir des équation (V.6) sur le noeud $(k, m - \frac{1}{2})$. En notant que $\frac{1}{r^2} \frac{\partial r^2 v_r}{\partial r} = \left(\frac{\partial}{\partial r} + \frac{2}{r} \right) v_r$, on obtient alors les équations discrétisées suivantes :

$$\begin{aligned} \frac{\sigma_{r,r}(k, m) - \sigma_{r,r}(k, m - 1)}{\Delta t} = & \lambda(k) \frac{1}{\Delta r} \frac{1}{k^2} \left[\left(k + \frac{1}{2} \right)^2 v_r(k + \frac{1}{2}, m - \frac{1}{2}) - \left(k - \frac{1}{2} \right)^2 \dots \right. \\ & \dots v_r(k - \frac{1}{2}, m - \frac{1}{2}) \left. \right] + 2\mu(k) \frac{1}{\Delta r} \left[v_r(k + \frac{1}{2}, m - \frac{1}{2}) - v_r(k - \frac{1}{2}, m - \frac{1}{2}) \right] \dots \\ & \dots - \left(\lambda(k) + \frac{2}{3}\mu(k) \right) \beta(k, m - \frac{1}{2}) \frac{T(k, m) - T(k, m - 1)}{\Delta t} \end{aligned} \quad (D.7a)$$

$$\begin{aligned} \frac{\sigma_{\theta,\theta}(k, m) - \sigma_{\theta,\theta}(k, m - 1)}{\Delta t} = & \lambda(k) \frac{1}{\Delta r} \frac{1}{k^2} \left[\left(k + \frac{1}{2} \right)^2 v_r(k + \frac{1}{2}, m - \frac{1}{2}) - \left(k - \frac{1}{2} \right)^2 \dots \right. \\ & \dots v_r(k - \frac{1}{2}, m - \frac{1}{2}) \left. \right] + \mu(k) \frac{1}{\Delta r} \left[\frac{v_r(k + \frac{1}{2}, m - \frac{1}{2})}{k + \frac{1}{2}} + \frac{v_r(k - \frac{1}{2}, m - \frac{1}{2})}{k - \frac{1}{2}} \right] \dots \\ & \dots - \left(\lambda(k) + \frac{2}{3}\mu(k) \right) \beta(k, m - \frac{1}{2}) \frac{T(k, m) - T(k, m - 1)}{\Delta t} \end{aligned} \quad (D.7b)$$

où $\lambda(k)$, $\mu(k)$ et $\rho(k)$ ne dépendent que de la variable d'espace k et ont des valeurs fixées par le type de milieu considéré au point k . Pour $k \times \Delta r > R_s$, le milieu est de l'eau avec ses paramètres (λ, μ, ρ) fixés. Pour $k \times \Delta r \leq R_s$ le milieu est de l'or avec $(\lambda_g, \mu_g, \rho_g)$ fixés.

Les équations discrétisées (D.6) et (D.7) modélisent le phénomène de génération photoacoustique dans une nanosphère d'or baignant dans un milieu aqueux infini. Pourtant telles quelles ces équations nécessitent de définir les champs $\sigma_{\theta,\theta}$, $\sigma_{r,r}$, v_r , T à la fois dans l'espace et dans le temps. C'est à dire que chacune de ces grandeurs peut être vue comme une matrice de taille : (nombre de pas spatiaux) \times (nombre de pas temporels). Une discrétisation suffisamment fine pour obtenir des simulations quantitatives de la génération photoacoustique provoquerait alors, dans ce cas de figure, une surcharge insupportable de la mémoire de l'ordinateur.

Pour pallier ce problème de mémoire une approche séquentielle a alors été adoptée. Dans ce processus, pour chaque incrémentation du pas de temps les valeurs des champs sont calculées

au travers des équations dans tout l'espace, et chaque nouvelle valeur écrase la précédente. Au cours de la boucle de temps, on ne conserve que les valeurs considérées comme utiles, en un point ou un petit nombre de points de l'espace. Une exception à ce principe toutefois réside dans le calcul du champ de température. La méthode de résolution discutée dans le chapitre V se déroule en deux temps : on détermine d'abord la solution du problème thermique, puis on l'injecte dans le problème élastodynamique. La solution de température calculée peut se voir alors comme une matrice de grande taille, ce qui oblige certes à allouer un important espace mémoire (au cours de nos simulations de l'ordre du Go, voire la dizaine de Go dans les cas extrêmes), mais offre aussi la possibilité de sauvegarder la matrice de température. Ce terme-source peut être ainsi chargé dans différentes simulations dont seuls les paramètres de fluence Φ et/ou de température T_0 varient (du fait de la simple dépendance linéaire en énergie absorbée de la température).

Le coefficient β dans les équations (D.7) est défini en espace sur la même grille que le champ de contraintes, comme les paramètres physiques (λ, μ, ρ) . Pour $k \times \Delta r \leq R_s$, le coefficient de dilatation est celui de l'or β_g , indépendant du temps. Par contre pour $k \times \Delta r > R_s$, le coefficient de dilatation est celui de l'eau, $\beta(T)$, dépendant de la température. Ce paramètre est alors déduit de la température dans l'eau à chaque incrémentation de temps, et pour chaque point du maillage spatial.

A partir des remarques précédentes on peut alors en déduire les équations discrètes utilisées dans l'algorithme de simulation numérique. Les contraintes et la vitesse étant cette fois définis comme des vecteurs, de dimension liée au maillage spatial, leur calcul dans la boucle de temps doit se faire dans un ordre précis. Les équations (D.7) donne les valeurs de contraintes au temps m , pour tous les k de l'espace (boucle sur la variables k). Puis ces valeurs sont utilisées dans l'équation (D.6) pour calculer la vitesse au temps $m + \frac{1}{2}$, dans une deuxième boucle sur la variable k . Une nouvelle incrémentation du pas de temps voit la vitesse au temps $m + \frac{1}{2}$ être alors injectée à nouveau dans le calcul des contraintes au temps $m + 1$, et ainsi de suite. Les équations finalement utilisées sont les suivantes :

$$\begin{aligned} \sigma_{r,r}(k) = & \sigma_{r,r}(k) + \lambda(k) \frac{\Delta t}{\Delta r} \frac{1}{k^2} \left[\left(k + \frac{1}{2}\right)^2 v_r(k) - \left(k - \frac{1}{2}\right)^2 v_r(k-1) \right] \cdots \\ & \cdots + 2\mu(k) \frac{\Delta t}{\Delta r} [v_r(k) - v_r(k-1)] \cdots \\ & \cdots - \left(\lambda(k) + \frac{2}{3}\mu(k) \right) \beta_{k,m} (T(k, m+1) - T(k, m)) \end{aligned} \quad (\text{D.8a})$$

$$\begin{aligned} \sigma_{\theta,\theta}(k) = & \sigma_{\theta,\theta}(k) + \lambda(k) \frac{\Delta t}{\Delta r} \frac{1}{k^2} \left[\left(k + \frac{1}{2}\right)^2 v_r(k) - \left(k - \frac{1}{2}\right)^2 v_r(k-1) \right] \cdots \\ & \cdots + \mu(k) \frac{\Delta t}{\Delta r} \left[\frac{v_r(k)}{k + \frac{1}{2}} + \frac{v_r(k-1)}{k - \frac{1}{2}} \right] \cdots \\ & \cdots - \left(\lambda(k) + \frac{2}{3}\mu(k) \right) \beta_{k,m} (T(k, m+1) - T(k, m)) \end{aligned} \quad (\text{D.8b})$$

$$v_r(k) = v_r(k) + \frac{2}{\rho(k+1) + \rho(k)} \left[\frac{\Delta t}{\Delta r} (\sigma_{r,r}(k+1) - \sigma_{r,r}(k)) \cdots \right. \\ \left. \cdots + \frac{\Delta t}{\Delta r \left(k + \frac{1}{2}\right)} (\sigma_{r,r}(k+1) - \sigma_{\theta,\theta}(k+1) + \sigma_{r,r}(k) - \sigma_{\theta,\theta}(k)) \right] \quad (\text{D.9})$$

D.2.2 Point central

Dans le système d'équations (D.8) on peut remarquer qu'en $k = 0$ le calcul des contraintes n'est pas défini : un terme en " $\frac{1}{0}$ " apparaît en effet. On remarque d'ailleurs que ce n'est pas le cas pour l'équation (D.9) qui elle, est bien définie $\forall k \in \mathbb{N}$. Cette propriété découle de la définition du maillage spatiale de notre problème à symétrie sphérique. Le centre du repère sphérique est un point singulier, et il a été défini comme un point de pression/contrainte : $\sigma(0)$. Dans cet algorithme FDTD les valeurs de contraintes (ou de vitesse) sont calculées à partir de leurs deux plus proches voisins de vitesse (ou de contraintes) : le point $\sigma(0)$ n'a pourtant qu'un seul noeud voisin de vitesse ($v_r(0)$ en $r = \frac{1}{2} \times \Delta r$).

Ce point central de contrainte est alors calculé différemment en travaillant sur les équations continues du problème. Tout d'abord un développement limité en 0, sur la variable r , de la vitesse nous donne :

$$v_r(r) = v_r(0) + r \frac{\partial v_r}{\partial r} + o(r) \quad (\text{D.10})$$

Ainsi quand $r \rightarrow 0$: $\frac{v_r}{r} = \frac{\partial v_r}{\partial r}$. On peut réécrire en $r = 0$ les équations (V.6) :

$$\frac{\partial \sigma_{r,r}}{\partial t}(0, t) = (3\lambda(0) + 2\mu(0)) \frac{\partial v_r}{\partial r}(0, t) - \left(\lambda(0) + \frac{2}{3}\mu(0) \right) \beta(T) \frac{\partial T}{\partial t}(0, t) \quad (\text{D.11a})$$

$$\frac{\partial \sigma_{\theta,\theta}}{\partial t}(0, t) = (3\lambda(0) + 2\mu(0)) \frac{\partial v_r}{\partial r}(0, t) - \left(\lambda(0) + \frac{2}{3}\mu(0) \right) \beta(T) \frac{\partial T}{\partial t}(0, t) \quad (\text{D.11b})$$

La discrétisation de $\frac{\partial v_r}{\partial r}(0, t)$ donne : $\frac{v_r(\frac{1}{2}) - v_r(-\frac{1}{2})}{\Delta r} = \frac{2v_r(\frac{1}{2})}{\Delta r}$, par symétrie sphérique. Au final, on obtient alors les équations discrétisées au point central suivantes, où les variables v_r et σ sont de nouveau des vecteurs numériques :

$$\sigma_{r,r}(0) = \sigma_{r,r}(0) + (3\lambda(0) + 2\mu(0)) \frac{\Delta t}{\Delta r} 2v_r(0) \cdots \\ \cdots - \left(\lambda(0) + \frac{2}{3}\mu(0) \right) \beta_{0,m}(T(0, m+1) - T(0, m)) \quad (\text{D.12a})$$

$$\sigma_{\theta,\theta}(0) = \sigma_{r,r}(0) \quad (\text{D.12b})$$

D.2.3 Remarques

Les pas de discrétisation spatial Δr et temporel Δt ont été présentés indépendamment l'un de l'autre. Or la méthode FDTD employée impose une condition de stabilité liant ces deux

paramètres, la condition CFL (Courant, Friedrichs et Lewy) :

$$\Delta t \leq \Delta t_{\max} = \frac{\Delta r}{\sqrt{3} c_{\max}} \quad (\text{D.13})$$

où c_{\max} est la vitesse du son la plus grande mise en jeu, en l'occurrence celle dans l'or dans nos simulations ($c_{s,g} \sim 3250 \text{ m.s}^{-1}$).

Le choix de ces paramètres se fait en commençant par poser Δr . D'un point de vue élastodynamique, il est admis qu'une simulation est correcte si le pas de discrétisation est au minimum 10 fois plus petit que la longueur d'onde du signal résultant [Bossy, 2003]. Puis Δt est déterminé en conséquence à partir de la condition CFL en posant $\Delta t = 0.99 \Delta t_{\max}$. En pratique le choix de Δr a été plus complexe dans nos simulations du fait de l'adjonction du problème de discrétisation du champ de température. Le pas spatial a alors été déterminé empiriquement en observant la convergence des solutions vers un signal stable à mesure que le pas est réduit. De plus afin d'éviter des artefacts de signal ce pas a été choisi de sorte que le rayon de la nanosphère d'or en soit un multiple : $R_s = n \times \Delta r$. Ainsi l'interface or-eau tombe sur un noeud du maillage spatial.

Toutes les équations discrètes présentées jusque là sont compatibles avec une implémentation sur un langage de type langage C/C++, où les éléments d'un vecteur v de longueur n sont notés : $v(i)$ tel que $i \in [0, (n-1)]$.

Il importe de noter alors qu'une implémentation dans un autre langage tel que Matlab (langage utilisé au cours de cette thèse), nécessite une réécriture des équations. En effet dans ce langage les éléments d'un vecteur v de longueur n sont notés : $v(i)$ tel que $i \in [1, n]$. Nous montrons ici un exemple de cette réécriture dans ce langage sur l'équation (D.9) :

$$v_r(k) = v_r(k) + \frac{2}{\rho(k+1) + \rho(k)} \left[\frac{\Delta t}{\Delta r} (\sigma_{r,r}(k+1) - \sigma_{r,r}(k)) \cdots \right. \\ \left. \cdots + \frac{\Delta t}{\Delta r \left(k - \frac{1}{2}\right)} (\sigma_{r,r}(k+1) - \sigma_{\theta,\theta}(k+1) + \sigma_{r,r}(k) - \sigma_{\theta,\theta}(k)) \right] \quad (\text{D.14})$$

où les variables discrètes (k, m) sont reliées aux variables continues (r, t) par la relation : $x = (i-1) \times \Delta x$. Dans ce cas le point centrale de contrainte est le point : $\sigma(1)$.

Annexe E

Publications et communications

E.1 Publications dans des journaux internationaux à comité de lecture

1. A. Prost, A. Funke, M. Tanter, J-F. Aubry and E. Bossy, "Photoacoustic-guided ultrasound therapy with a dual mode ultrasound array", *Journal of Biomedical Optics*, 17(6), 061205, 2012.
2. A. Prost, O. Simandoux, J. Gateau, and E. Bossy, "Influence of nanoscale temperature rises on photoacoustic generation : discrimination between optical absorbers based on nonlinear photoacoustics at high frequency", *Photoacoustics* (submitted, arXiv :1309.7079).
3. A. Prost and E. Bossy, "Photoacoustic sensing of gold nanospheres : from linear to non-linear generation in the thermoelastic regime", *Physical Review E* (en préparation, soumission prévue fin mars 2014).

E.2 Conférences internationales en tant qu'orateur

1. A. Prost, J.M. Chassot, M. Pernot, E. Bossy, "Photoacoustics to guide and monitor ultrasound therapy" ACOUSTICS 2012 - Nantes France - April 23-27 2012
2. A. Prost, O. Simandoux, E. Bossy, "Non-Linear Generation of Photoacoustic Signals from Gold Nanospheres in the Thermoelastic Regime" ECBO - Munich Germany, May 12-16 2013
3. A. Prost, E. Bossy, "Numerical modelling of photoacoustic generation by metallic nanoparticles : source extension and thermoelastic based non-linearities" IEEE ?UFFC, Pragues Republique Tchèque, July 21-25 2013

E.3 Conférences internationales en tant que co-auteur

1. A. Prost, O. Simandoux, E. Bossy "Photoacoustic generation by gold nanospheres in the nanosecond regime : from the individual nanoparticle to ensembles of nanoparticles.",

3rd International Symposium on Laser Ultrasonics and Advanced Sensing, Yokohama, Japan, June 25-28 2013.

2. A. Prost, O. Simandoux, J-M. Chassot, E. Fort and E. Bossy, "Photoacoustic microscopy of tissue lesions induced by high-intensity focused-ultrasound", Acoustics 2012, 163rd meeting of the Acoustical Society of America, 8th meeting of the Acoustical Society of China, Honk-Kong, 13-18 May 2012.

E.4 Conférences nationales en tant qu'orateur

1. Prost A., Chassot J.M., Pernot M., Bossy E., "Photoacoustics to guide and monitor ultrasound therapy" SIAM - Signal et Image en Acoustique Médicale - december 1-2 2011 - Créteil France
2. Prost A., Bossy E., "Thermométrie à l'échelle nanométrique par photoacoustique nanoseconde" GDR Ondes, GT7 december 5-6 2012 - Paris France
3. Prost A., Simandoux O., Bossy E., "Photoacoustic Imaging : Influence of the Absorbers on Temperature Measurements" JIONC, March 19-20 2013 - Paris France

Bibliographie

- M. Abramowitz and I.A. Stegun. *Handbook of Mathematical Functions*. Dover Publications, 1970. [153](#)
- J. N. Anker, W. P. Hall, O. Lyandres, N. C. Shah, J. Zhao, and R. P. Van Duyne. Biosensing with plasmonic nanosensors. *Nature Materials*, 7(6) :442–453, 2008. [27](#), [28](#)
- B. Arnal, M. Pernot, and M. Tanter. Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes : I. shear wave thermometry. *Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 58(2) :369–378, 2011. [41](#)
- J. F. Aubry. High-intensity therapeutic ultrasound : metrological requirements versus clinical usage. *Metrologia*, 49(5) :S259–S266, 2012. [34](#)
- G. Baffou and H. Rigneault. Femtosecond-pulsed optical heating of gold nanoparticles. *Physical Review B*, 84(3), 2011. [51](#), [82](#), [108](#), [142](#)
- P. Beard. Biomedical photoacoustic imaging. *Interface Focus*, 1(4) :602–631, 2011. [xv](#), [xxv](#), [7](#)
- A. G. Bell. On the production and reproduction of sound by light. *American Journal of Science*, 20(118) :305–324, 1880. [5](#)
- N. Bilaniuk and G. S. K. Wong. Speed of sound in pure water as a function of temperature. *Journal of the Acoustical Society of America*, 93(3) :1609–1612, 1993. [24](#)
- E. Bossy. *Evaluation ultrasonore de l'os cortical par transmission axiale : modélisation et expérimentation in vitro et in vivo*. PhD thesis, UPMC (Paris 6), 2003. [164](#)
- E. Bossy, K. Daoudi, A. C. Boccara, M. Tanter, J. F. Aubry, G. Montaldo, and M. Fink. Time reversal of photoacoustic waves. *Applied Physics Letters*, 89(18), 2006. [48](#), [77](#)
- H. P. Brecht, R. Su, M. Fronheiser, S. A. Ermilov, A. Conjusteau, and A. A. Oraevsky. Whole-body three-dimensional optoacoustic tomography system for small animals. *Journal of Biomedical Optics*, 14(6), 2009. [xv](#), [9](#)
- M. Bruneau. *Manuel d'acoustique fondamentale*. Hermes Science Publications, 1998. [11](#), [147](#)
- S. E. P. Burgess, R. H. Silverman, D. J. Coleman, M. E. Yablonski, F. L. Lizzi, J. Driller, A. Rosado, and P. H. Dennis. Treatment of glaucoma with high-intensity focused ultrasound. *Ophthalmology*, 93(6) :831–838, 1986. [33](#)

- I. G. Calasso, W. Craig, and G. J. Diebold. Photoacoustic point source. *Physical Review Letters*, 86(16) :3550–3553, 2001. [18](#), [19](#), [21](#), [23](#), [54](#), [80](#), [91](#), [93](#), [96](#), [100](#), [107](#), [139](#), [140](#), [148](#)
- S. S. Chang, C. W. Shih, C. D. Chen, W. C. Lai, and C. R. C. Wang. The shape transition of gold nanorods. *Langmuir*, 15(3) :701–709, 1999. [30](#)
- JC. Charmet. Cours de mécanique du solide et des matériaux, élasticité-plasticité-rupture, 2010. [156](#)
- H. X. Chen and G. Diebold. Chemical generation of acoustic-waves - a giant photoacoustic effect. *Science*, 270(5238) :963–966, 1995. [53](#)
- Y. S. Chen, W. Frey, S. Kim, K. Homan, P. Kruizinga, K. Sokolov, and S. Emelianov. Enhanced thermal stability of silica-coated gold nanorods for photoacoustic imaging and image-guided therapy. *Optics Express*, 18(9) :8867–8877, 2010. [30](#)
- Y. S. Chen, W. Frey, S. Kim, P. Kruizinga, K. Homan, and S. Emelianov. Silica-coated gold nanorods as photoacoustic signal nanoamplifiers. *Nano Letters*, 11(2) :348–354, 2011. [108](#), [142](#)
- Y. S. Chen, W. Frey, S. Aglyamov, and S. Emelianov. Environment-dependent generation of photoacoustic waves from plasmonic nanoparticles. *Small*, 8(1) :47–52, 2012. [xvii](#), [52](#), [80](#), [85](#), [92](#), [93](#), [107](#), [139](#)
- Y. S. Chen, W. Frey, C. Walker, S. Aglyamov, and S. Emelianov. Sensitivity enhanced nanothermal sensors for photoacoustic temperature mapping. *Journal of Biophotonics*, 6 (6-7) :534–542, 2013. [108](#), [109](#)
- P. V. Chitnis, H. P. Brecht, R. Su, and A. A. Oraevsky. Feasibility of optoacoustic visualization of high-intensity focused ultrasound-induced thermal lesions in live tissue. *Journal of Biomedical Optics*, 15(2), 2010. [xvi](#), [46](#), [47](#)
- E. C. Cho, C. Kim, F. Zhou, C. M. Cobley, K. H. Song, J. Y. Chen, Z. Y. Li, L. H. V. Wang, and Y. N. Xia. Measuring the optical absorption cross sections of au-ag nanocages and au nanorods by photoacoustic imaging. *Journal of Physical Chemistry C*, 113(21) :9023–9028, 2009. [109](#), [116](#), [117](#)
- Richard S.C. Cobbold. *Foundations of Biomedical Ultrasound*. Oxford University Press, 2006. [35](#)
- J. R. Cole, N. A. Mirin, M. W. Knight, G. P. Goodrich, and N. J. Halas. Photothermal efficiencies of nanoshells and nanorods for clinical therapeutic applications. *Journal of Physical Chemistry C*, 113(28) :12090–12094, 2009. [29](#)
- D. J. Coleman, F. L. Lizzi, J. Driller, A. L. Rosado, S. Chang, T. Iwamoto, and D. Rosenthal. Therapeutic ultrasound in the treatment of glaucoma .1. experimental-model. *Ophthalmology*, 92(3) :339–346, 1985. [33](#)
- H. Z. Cui and X. M. Yang. In vivo imaging and treatment of solid tumor using integrated photoacoustic imaging and high intensity focused ultrasound system. *Medical Physics*, 37 (9) :4777–4781, 2010. [47](#)

- H. Z. Cui and X. M. Yang. Real-time monitoring of high-intensity focused ultrasound ablations with photoacoustic technique : An in vitro study. *Medical Physics*, 38(10) :5345–5350, 2011. [47](#)
- Jacques Curie and Pierre Curie. Développement, par pression, de l'électricité polaire dans les cristaux hémiedres à faces inclinées, 1880. [5](#)
- B. D. de Senneville, C. Mougenot, and C. T. W. Moonen. Real-time adaptive methods for treatment of mobile organs by mri-controlled high-intensity focused ultrasound. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(2) :319–330, 2007. [40](#)
- N. Del Fatti, C. Voisin, F. Chevy, F. Vallee, and C. Flytzanis. Coherent acoustic mode oscillation and damping in silver nanoparticles. *Journal of Chemical Physics*, 110(23) : 11484–11487, 1999. [92](#)
- W. C. Dewey. Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *International Journal of Hyperthermia*, 10(4) :457–483, 1994. [38](#)
- G. Diebold. Photoacoustic monopole radiation : Waves from objects with symmetry in one, two, and three dimensions. In L. V. Wang, editor, *Photoacoustic Imaging and Spectroscopy*. CRC Press, 2009. [131](#)
- G. J. Diebold, M. I. Khan, and S. M. Park. Photoacoustic signatures of particulate matter - optical production of acoustic monopole radiation. *Science*, 250(4977) :101–104, 1990. [13](#)
- G. J. Diebold, T. Sun, and M. I. Khan. Photoacoustic monopole radiation in 1-dimension, 2-dimension, and 3-dimension. *Physical Review Letters*, 67(24) :3384–3387, 1991. [13](#)
- E. C. Dreaden, A. M. Alkilany, X. H. Huang, C. J. Murphy, and M. A. El-Sayed. The golden age : gold nanoparticles for biomedicine. *Chemical Society Reviews*, 41(7) :2740–2779, 2012. [28](#)
- S. Egerev, S. Ermilov, O. Ovchinnikov, A. Fokin, D. Guzatov, V. Kilmov, A. Kanavin, and A. Oraevsky. Acoustic signals generated by laser-irradiated metal nanoparticles. *Applied Optics*, 48(7) :C38–C45, 2009. [51](#), [53](#), [80](#), [81](#), [130](#)
- S. V. Egerev and A. A. Oraevsky. Optoacoustic phenomena in highly diluted suspensions of gold nanoparticles. *International Journal of Thermophysics*, 29(6) :2116–2125, 2008. [xvii](#), [51](#), [54](#), [142](#)
- M. A. Eghtedari, J. A. Copland, V. L. Popov, N. A. Kotov, M. Motamedi, and A. A. Oraevsky. Bioconjugated gold nanoparticles as a contrast agent for optoacoustic detection of small tumors. *Biomedical Optoacoustics Iv*, 4960 :76–85, 2003. [27](#)
- O. Ekici, R. K. Harrison, N. J. Durr, D. S. Eversole, M. Lee, and A. Ben-Yakar. Thermal analysis of gold nanorods heated with femtosecond laser pulses. *Journal of Physics D-Applied Physics*, 41(18), 2008. [51](#)
- R. Esenaliev, I. Larina, K. Larin, and M. Motamedi. Real-time optoacoustic monitoring during thermotherapy. *Biomedical Optoacoustics*, 1(10) :302–310, 2000. [44](#)

- R. O. Esenaliev, K. V. Larin, and I. V. Larina. Monitoring of tissue coagulation during thermotherapy using optoacoustic technique. *Journal of Physics D-Applied Physics*, 38(15) :2645–2653, 2005a. [xxvi](#), [41](#), [45](#), [46](#)
- R. O. Esenaliev, I. V. Larina, and K. V. Larin. Real-time optoacoustic monitoring of temperature in tissues. *Journal of Physics D-Applied Physics*, 38(15) :2633–2639, 2005b. [45](#), [49](#), [50](#)
- J. Fehrenbach, M. Masmoudi, and D. Melodelima. Low dimensional optimization for in vivo real-time porcine liver motion estimation using ultrasound imaging. *Ultrasonics*, 50(1) :44–51, 2010. [41](#)
- J.L. Foley, M. Eames, J. Snell, A. Hananel, N. Kassel, and J. F. Aubry. Image-guided focused ultrasound : state of the technology and the challenges that lie ahead. *Imaging in Medecine*, 5(4) :357–370, 2013. [xxvi](#), [33](#), [34](#), [38](#), [39](#), [40](#)
- C. Frez and G. J. Diebold. The photoacoustic effect from particles and bubbles. *European Physical Journal-Special Topics*, 153 :307–311, 2008. [53](#)
- W. J. Fry, Jr. Mosberg, W. H., J. W. Barnard, and F. J. Fry. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *Journal of neurosurgery*, 11(5) :471–8, 1954. [33](#)
- A. R. Funke, J. F. Aubry, M. Fink, A. C. Boccara, and E. Bossy. Photoacoustic guidance of high intensity focused ultrasound with selective optical contrasts and time-reversal. *Applied Physics Letters*, 94(5), 2009. [xxvi](#), [48](#), [60](#), [77](#), [78](#)
- S. A. Goss, R. L. Johnston, and F. Dunn. Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian-tissues. *Journal of the Acoustical Society of America*, 64(2) :423–457, 1978. [34](#)
- A. O. Govorov and H. H. Richardson. Generating heat with metal nanoparticles. *Nano Today*, 2(1) :30–38, 2007. [51](#)
- V. E. Gusev and A. A. Karabutov. *Laser Optoacoustics*. American Institute of Physics, 1993. [10](#), [11](#), [23](#), [146](#), [147](#)
- M. F. Hamilton and D. Blackstock, editors. *Nonlinear Acoustics*. Acoustical Society of America, American Institut of Physics, 2008. [36](#), [73](#)
- J. H. Hodak, A. Henglein, and G. V. Hartland. Size dependent properties of au particles : Coherent excitation and dephasing of acoustic vibrational modes. *Journal of Chemical Physics*, 111(18) :8613–8621, 1999. [51](#)
- C. G. A. Hoelen, F. F. M. de Mul, R. Pongers, and A. Dekker. Three-dimensional photoacoustic imaging of blood vessels in tissue. *Optics Letters*, 23(8) :648–650, 1998. [8](#)
- S. D. Hunter, W. V. Jones, D. J. Malbrough, A. L. Vanburen, A. Liboff, T. Bowen, J. J. Jones, J. G. Learned, H. Bradner, L. Pfeffer, R. March, and U. Camerini. Acoustic-signals of nonthermal origin from high-energy protons in water. *Journal of the Acoustical Society of America*, 69(6) :1557–1562, 1981. [23](#), [54](#)

- V. N. Inkov, A. A. Karabutov, and I. M. Pelivanov. A theoretical model of the linear thermo-optical response of an absorbing particle immersed in a liquid. *Laser Physics*, 11(12) : 1283–1291, 2001. [51](#)
- P. K. Jain, K. S. Lee, I. H. El-Sayed, and M. A. El-Sayed. Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition : Applications in biological imaging and biomedicine. *Journal of Physical Chemistry B*, 110(14) :7238–7248, 2006. [28](#), [29](#)
- P. B. Johnson and R. W. Christy. Optical constants of noble metals. *Physical Review B*, 6(12) :4370–4379, 1972. [86](#)
- A. A. Karabutov, N. B. Podymova, and V. S. Letokhov. Time-resolved laser optoacoustic tomography of inhomogeneous media. *Applied Physics B-Lasers and Optics*, 63(6) :545–563, 1996. [8](#)
- J. E. Kennedy. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nature Reviews Cancer*, 5(4) :321–327, 2005. [xvi](#), [34](#), [39](#)
- N. Khlebtsov and L. Dykman. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles : a review of in vitro and in vivo studies. *Chemical Society Reviews*, 40(3) :1647–1671, 2011. [30](#)
- T. D. Khokhlova, I. M. Pelivanov, O. A. Sapozhnikov, V. S. Solomatin, and A. A. Karabutov. Opto-acoustic diagnostics of the thermal action of high-intensity focused ultrasound on biological tissues : the possibility of its applications and model experiments. *Quantum Electronics*, 36(12) :1097–1102, 2006. [xvi](#), [45](#), [46](#)
- R. A. Kruger, P. Y. Liu, Y. R. Fang, and C. R. Appledorn. Photoacoustic ultrasound (paus) - reconstruction tomography. *Medical Physics*, 22(10) :1605–1609, 1995. [8](#)
- P. Langevin and C. Chilowsky. Procédés et appareils pour la production de signaux sous-marins dirigés et pour la localisation à distance d’obstacles sous-marins, 1916. [32](#)
- J. Laufer, E. Zhang, and P. Beard. Evaluation of absorbing chromophores used in tissue phantoms for quantitative photoacoustic spectroscopy and imaging. *Ieee Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 16(3) :600–607, 2010. [30](#)
- C. H. Li and L. H. V. Wang. Photoacoustic tomography and sensing in biomedicine. *Physics in Medicine and Biology*, 54(19) :R59–R97, 2009. [5](#), [7](#), [30](#)
- P. C. Li, S. W. Huang, C. W. Wei, Y. C. Chiou, C. D. Chen, and C. R. C. Wang. Photoacoustic flow measurements by use of laser-induced shape transitions of gold nanorods. *Optics Letters*, 30(24) :3341–3343, 2005. [28](#)
- D. R. Lide. *Handbook of Chemistry and Physics*, volume 88th edition. CRC Press, 2007. [22](#), [24](#), [154](#)
- C. P. Lin and M. W. Kelly. Cavitation and acoustic emission around laser-heated microparticles. *Applied Physics Letters*, 72(22) :2800–2802, 1998. [130](#)

- D. L. Liu and E. S. Ebbini. Real-time 2-d temperature imaging using ultrasound. *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, 57(1) :12–16, 2010. [40](#)
- G. P. Luke, D. Yeager, and S. Y. Emelianov. Biomedical applications of photoacoustic imaging with exogenous contrast agents. *Annals of Biomedical Engineering*, 40(2) :422–437, 2012. [26](#), [27](#), [30](#)
- J. G. Lynn, R. L. Zwemer, A. J. Chick, and A. E. Miller. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *The Journal of general physiology*, 26(2) :179–93, 1942. [33](#)
- S. J. Madsen, M. S. Patterson, and B. C. Wilson. The use of india ink as an optical absorber in tissue-simulating phantoms. *Physics in Medicine and Biology*, 37(4) :985–993, 1992. [130](#)
- S. Mallidi, G. P. Luke, and S. Emelianov. Photoacoustic imaging in cancer detection, diagnosis, and treatment guidance. *Trends in Biotechnology*, 29(5) :213–221, 2011. [48](#)
- K. Maslov and L. V. Wang. Photoacoustic imaging of biological tissue with intensity-modulated continuous-wave laser. *Journal of Biomedical Optics*, 13(2), 2008. [10](#)
- T. Douglas Mast. Empirical relationships between acoustic parameters in human soft tissues. *Acoustics Research Letters Online*, 1(2) :37 – 42, 2000. [37](#)
- J. R. McLaughlan, R. A. Roy, H. Y. Ju, and T. W. Murray. Ultrasonic enhancement of photoacoustic emissions by nanoparticle-targeted cavitation. *Optics Letters*, 35(13) :2127–2129, 2010. [53](#)
- D. Melodelima, J. C. Bamber, F. A. Duck, J. A. Shipley, and L. J. Xu. Elastography for breast cancer diagnosis using radiation force : System development and performance evaluation. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 32(3) :387–396, 2006. [41](#)
- R. Meyers, W. J. Fry, F. J. Fry, L. L. Dreyer, D. F. Schultz, and R. F. Noyes. Early experiences with ultrasonic irradiation of the pallidofugal and nigral complexes in hyperkinetic and hypertonic disorders. *Journal of Neurosurgery*, 16(1) :32–54, 1959. [33](#)
- S. Y. Nam, L. M. Ricles, L. J. Suggs, and S. Y. Emelianov. Nonlinear photoacoustic signal increase from endocytosis of gold nanoparticles. *Optics Letters*, 37(22) :4708–4710, 2012. [53](#), [80](#)
- F. C. Nix and D. MacNair. The thermal expansion of pure metals copper, gold, aluminum, nickel, and iron. *Physical Review*, 60(8) :597–605, 1941. [xviii](#), [85](#)
- J. A. Noble and D. Boukerroui. Ultrasound image segmentation : A survey. *Ieee Transactions on Medical Imaging*, 25(8) :987–1010, 2006. [xxv](#)
- B. Oberleitner. *Targeted Gold Nanorods for Cancer Imaging and Therapy*. PhD thesis, Université Pierre et Marie Curie, 2013. [xvi](#), [28](#), [49](#)
- W. D. O’Brien. Assessing the risks for modern diagnostic ultrasound imaging. *Japanese Journal of Applied Physics*, 37(5B) :2781–2788, 1998. [32](#)

- A. A. Oraevsky, S. L. Jacques, and F. K. Tittel. Measurement of tissue optical properties by time-resolved detection of laser-induced transient stress. *Applied Optics*, 36(1) :402–415, 1997. [8](#)
- A. A. Oraevsky, A. A. Karabutov, and E. V. Savateeva. Enhancement of optoacoustic tissue contrast with absorbing nanoparticles. *Hybrid and Novel Imaging and New Optical Instrumentation for Biomedical Applications*, 4434 :60–69, 2001. [27](#)
- M. Pernot, M. Tanter, J. Bercoff, K. R. Waters, and M. Fink. Temperature estimation using ultrasonic spatial compound imaging. *Ieee Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 51(5) :606–615, 2004a. [40](#)
- M. Pernot, M. Tanter, and M. Fink. 3-d real-time motion correction in high-intensity focused ultrasound therapy. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 30(9) :1239–1249, 2004b. [41](#)
- R. Philip, A. Penzkofer, W. Baumler, R. M. Szeimies, and C. Abels. Absorption and fluorescence spectroscopic investigation of indocyanine green. *Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry*, 96(1-3) :137–148, 1996. [xvi](#), [27](#)
- A. Pierce. *Acoustics. An Introduction to Its Physical Principles and Applications*. Acoustical Society of America, 1989. [11](#)
- M. C. Pilatou, E. Marani, F. F. M. de Mul, and W. Steenbergen. Photoacoustic imaging of brain perfusion on albino rats by using evans blue as contrast agent. *Archives of physiology and biochemistry*, 111(4) :389–97, 2003. [26](#)
- S. Prahl. Mie scattering calculator, 2012. [86](#), [130](#)
- M. Pramanik and L. V. Wang. Thermoacoustic and photoacoustic sensing of temperature. *Journal of Biomedical Optics*, 14(5), 2009. [50](#)
- A. Prost, A. Funke, M. Tanter, J. F. Aubry, and E. Bossy. Photoacoustic-guided ultrasound therapy with a dual-mode ultrasound array. *Journal of Biomedical Optics*, 17(6), 2012. [60](#)
- V. K. Pustovalov. Theoretical study of heating of spherical nanoparticle in media by short laser pulses. *Chemical Physics*, 308(1-2) :103–108, 2005. [51](#)
- V. K. Pustovalov, A. S. Smetannikov, and V. P. Zharov. Photothermal and accompanied phenomena of selective nanophotothermolysis with gold nanoparticles and laser pulses. *Laser Physics Letters*, 5(11) :775–792, 2008. [53](#)
- Z. P. Qin and J. C. Bischof. Thermophysical and biological responses of gold nanoparticle laser heating. *Chemical Society Reviews*, 41(3) :1191–1217, 2012. [49](#)
- K. Riehemann, S. W. Schneider, T. A. Luger, B. Godin, M. Ferrari, and H. Fuchs. Nanomedicine-challenge and perspectives. *Angewandte Chemie-International Edition*, 48 (5) :872–897, 2009. [50](#)
- R. Righetti, F. Kallel, R. J. Stafford, R. E. Price, T. A. Krouskop, J. D. Hazle, and J. Ophir. Elastographic characterization of hifu-induced lesions in canine livers. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 25(7) :1099–1113, 1999. [41](#)

- J. P. Ritz, A. Roggan, C. Isbert, G. Muller, H. J. Buhr, and C. T. Germer. Optical properties of native and coagulated porcine liver tissue between 400 and 2400 nm. *Lasers in Surgery and Medicine*, 29(3) :205–212, 2001. [45](#), [46](#)
- I. Rivens, A. Shaw, J. Civale, and H. Morris. Treatment monitoring and thermometry for therapeutic focused ultrasound. *International Journal of Hyperthermia*, 23(2) :121–139, 2007. [xvi](#), [39](#), [40](#)
- Rosencwaig. Photoacoustic spectroscopy of biological-materials. *Science*, 181(4100) :657–658, 1973. [5](#)
- A. Rosencwaig and A. Gersho. Theory of photoacoustic effect with solids. *Journal of Applied Physics*, 47(1) :64–69, 1976. [6](#), [8](#)
- D. Royer and E. Dieulesaint. Chap8 : Ondes élastiques et ondes lumineuses. In Elsevier Masson, editor, *Ondes élastiques dans les solides*, volume Tome 2. 1996. [155](#)
- S. A. Sapareto and W. C. Dewey. Thermal dose determination in cancer-therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 10(6) :787–800, 1984. [37](#)
- E. Sassaroli, K. C. P. Li, and B. E. O’neill. Numerical investigation of heating of a gold nanoparticle and the surrounding microenvironment by nanosecond laser pulses for nano-medicine applications. *Physics in Medicine and Biology*, 54(18) :5541–5560, 2009. [51](#)
- J. Shah, S. Park, S. Aglyamov, T. Larson, L. Ma, K. Sokolov, K. Johnston, T. Milner, and S. Y. Emelianov. Photoacoustic imaging and temperature measurement for photothermal cancer therapy. *Journal of Biomedical Optics*, 13(3), 2008. [xvi](#), [49](#), [50](#)
- M. W. Sigrist. Laser generation of acoustic-waves in liquids and gases. *Journal of Applied Physics*, 60(7) :R83–R121, 1986. [6](#)
- R. Souchon, O. Rouviere, A. Gelet, V. Detti, S. Srinivasan, J. Ophir, and J. Y. Chapelon. Visualisation of hifu lesions using elastography of the human prostate in vivo : Preliminary results. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 29(7) :1007–1015, 2003. [41](#)
- G. Ter Haar and C. Coussios. High intensity focused ultrasound : past, present and future. *International Journal of Hyperthermia*, 23(2) :85–87, 2007a. [xxvi](#), [33](#), [36](#), [38](#)
- G. Ter Haar and C. Coussios. High intensity focused ultrasound : Physical principles and devices. *International Journal of Hyperthermia*, 23(2) :89–104, 2007b. [34](#), [37](#), [38](#), [45](#)
- J. Tyndall. Action of an intermittent beam of radiant heat upon gaseous matter. *Science (New York, N Y)*, 2(38) :110–4, 1881. [5](#)
- M. Veingerov. A method of gas analysis, base on the optical-acoustical tyndall x-ray occurrences. *Comptes Rendus De L Academie Des Sciences De L Urss*, 19 :687–688, 1938. [5](#)
- J. Virieux. P-sv-wave propagation in heterogeneous media - velocity-stress finite-difference method. *Geophysics*, 51(4) :889–901, 1986. [88](#), [159](#)

- A. N. Volkov, C. Sevilla, and L. V. Zhigilei. Numerical modeling of short pulse laser interaction with au nanoparticle surrounded by water. *Applied Surface Science*, 253(15) :6394–6399, 2007. [51](#)
- L. H. V. Wang, X. M. Zhao, H. T. Sun, and G. Ku. Microwave-induced acoustic imaging of biological tissues. *Review of Scientific Instruments*, 70(9) :3744–3748, 1999. [8](#)
- Y. W. Wang, X. Y. Xie, X. D. Wang, G. Ku, K. L. Gill, D. P. O’Neal, G. Stoica, and L. V. Wang. Photoacoustic tomography of a nanoshell contrast agent in the in vivo rat brain. *Nano Letters*, 4(9) :1689–1692, 2004. [28](#)
- R. W. Wood and A. L. Loomis. The physical and biological effects of high-frequency sound-waves of great intensity. *Philosophical Magazine*, 4(22) :417–436, 1927. [33](#)
- X. M. Yang, H. Z. Cui, and J. Staley. Integration of photoacoustic imaging and high-intensity focused ultrasound. *Journal of Biomedical Optics*, 15(2), 2010. [47](#)
- E. Z. Zhang, J. G. Laufer, R. B. Pedley, and P. C. Beard. In vivo high-resolution 3d photoacoustic imaging of superficial vascular anatomy. *Physics in Medicine and Biology*, 54(4) : 1035–1046, 2009. [xv](#), [9](#)
- V. P. Zharov. Ultrasharp nonlinear photothermal and photoacoustic resonances and holes beyond the spectral limit. *Nature Photonics*, 5(2) :110–116, 2011. [53](#), [80](#)